UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

U. E. R. DE MÉDECINE GRANGE-BLANCHE

Année 1977 - N° 619

INTÉRET DU TEST AU PROBÉNÉCIDE DANS LES AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

(Étude critique à propos de 125 observations)

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON 1

et soutenue publiquement le 23 Décembre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GÉLY Christian

né le 19 mars 1949

à Nîmes (30)

Ancien Élève de l'École du Service de Santé des Armées de Lyon

INTERET DU TEST AU PROBENECIDE

DANS LES AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

(Etude critique à propos de 125 observations)

Thèse

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I

et soutenue publiquement le 23 décembre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GELY Christian

né le 19 mars 1949

à Nîmes (30)

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD – LYON I

U.E.R. DE MÉDECINE GRANGE-BLANCHE

Année 1977 - N. 619

INTÉRET DU TEST AU PROBÉNÉCIDE DANS LES AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

(Étude critique à propos de 125 observations)

Thèse

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I

et soutenue publiquement le 23 décembre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GÉLY Christian

né le 19 mars 1949

à Nîmes (30)

Ancien Élève de l'École du Service de Santé des Armées de Lyon

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD LYON I

U.E.R. MEDECINE GRANGE-BLANCHE

Président de l'Université : Pr. D. GERMAIN

Vice-Président : Pr. E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : M. B. ROUSSET

Troisième Vice-Président : M. LOPEZ

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : GRANGE-BLANCHE : Directeur M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS-CARREL : Directeur M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST : Directeur M. le Professeur J. NORMAND
LYON-NORD : Directeur M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
Directeur Honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur M. le Docteur J.P. REVILLARD (M.C.A.)

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur M. le Docteur A. MORGON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur M. le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur M. le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :
Président du Conseil d'U.E.R. M. le Docteur J.J. COMTET
Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur M. le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE : Directeur M. le Professeur DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur M. le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur M. le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur Mle le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur M. le Professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur M. J. GALLET (Directeur ENSAM)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur M. le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur Mle le Professeur G. COMTE-BELLOT

OBSERVATOIRE : Directeur M. G. MONNET (Astronome Adjoint)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD LYON I

B.P. 9. MONTEINE CEDEX-BLANCHE

Président de l'Université : Pr. D. CERMAIN

Vice-Président : Pr. E. KIHAZ

Deuxième Vice-Président : M. B. ROUSSET

Troisième Vice-Président : M. LOPEZ

Secrétaire Général : M. SAMBAUD

DOYENS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : CEDEX-FLANCHE : Directeur M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALFRIS-CANCEL : Directeur M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST : Directeur M. le Professeur J. NORMAND
LYON-NORD : Directeur M. le Docteur J.F. NEIUNHARDT
Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur M. le Docteur J.F. REVILLARD (M.C.A.)

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur M. le Docteur A. MOROON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur M. le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur M. le Docteur R. VINCENT

INSTITUT NATIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du Conseil d'U.E.R. M. le Docteur J.J. COMTET

Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur M. le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE : Directeur M. le Professeur DRESAN

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur M. le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur M. le Professeur R. ETNET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur Mlle le Professeur J.F. WORRE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE PSYCHOLOGIE N° 1 : Directeur M. le Professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur M. J. CALIET (Directeur ENSAM)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur M. le Professeur CHARCOM

MECANIQUE : Directeur Mlle le Professeur G. COMTE-BELLOT

OBSERVATOIRE : Directeur M. G. MURAET (Astronome Adjoint)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

U.E.R. MEDECINE GRANGE-BLANCHE

THESE DE Monsieur GELY Christian

COMPOSITION DU JURY

MM.	SCHOTT (Président)	U.E.R. Médecine GRANGE-BLANCHE	LYON I
	LAPRAS	U.E.R. Médecine LYON -SUD	LYON I
	TRILLET	U.E.R. LYON -SUD	LYON I
	QUINCY	U.E.R. Faculté de Pharmacie	LYON I
	D. MICHEL	U.E.R. SAINT ETIENNE	

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Bernard SCHOTT

Il nous fait l'insigne honneur de présider cette thèse dont il nous a confié la réalisation.

Un semestre passé dans son service nous a permis d'admirer la finesse et la sûreté de son analyse clinique ainsi que son ouverture à d'autres disciplines que la naurologie, en particulier en ce qui concerne la biologie et l'apport des techniques para-cliniques.

Nous avons pu également apprécier ses hautes qualités de thérapeute attentionné, d'enseignant indulgent et de chef de service libéral.

Nous voudrions qu'il trouve dans cette thèse l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur LAPRAS

Nous savons l'intérêt tout particulier qu'il porte à la physio-pathologie du système nerveux central et bien sûr à sa cure chirurgicale ; nous le remercions de l'intérêt qu'il a bien voulu porter à notre travail et de l'honneur qu'il nous fait en étant notre juge, et l'assurons de de notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Ag. TRILLET

Nous avons pu apprécier la précision de son examen clinique qui ne l'empêche nullement de se départir de sa bonne humeur agrémentée de façon judicieuse par de fréquents traits d'humour. Nous le remercions de bien vouloir juger notre travail.

Monsieur le Professeur C. QUINCY

Nous savons l'efficacité et la compétence dont il fait preuve en tant que chef du Laboratoire de Pharmacie de l'hôpital neurologique, ainsi que l'intérêt qu'il porte à la recherche biologique.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance, pour tout le travail effectué sous son égide, et qui constitue le support de notre thèse.

Monsieur le Professeur G. MICHEL

Nous connaissons l'intérêt tout particulier qu'il porte au sujet qui nous a été confié, ainsi que la haute qualité de son jugement que nous avons pu apprécier durant notre semestre dans le service ; aussi nous lui serions infiniment reconnaissant de bien vouloir juger notre travail malgré les obligations qui l'appellent dans son nouveau service à Saint-Etienne.

A NOS SUPERIEURS

Monsieur le Médecin Général THALABARD
Commandant l'Ecole du Service de Santé des Armées

Monsieur le Médecin Chef SEPTJIAN
Commandant en Second l'Ecole du Service de Santé des Armées

Monsieur le Médecin Principal LE BERRE

Monsieur l'Adjudant Chef LOPEZ

A NOS SUPERIEURS AU VAL DE GRACE

Monsieur le Médecin Général NOSNY
Directeur de l'Ecole d'Application du Service de Santé des Armées

Monsieur le Médecin en Chef JEU

Monsieur le Médecin Principal GUEGUEN

qui m'ont autorisé à poursuivre mes travaux à LYON au début de mon stage.

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT AIDE DANS CE TRAVAIL

Monsieur le Docteur Bernard RENAUD

Il nous a permis d'exploiter les dosages effectués sous sa houlette, et d'utiliser des résultats publiés dans sa thèse de Doctorat, à laquelle nous faisons très souvent référence dans ce travail ; malgré ses obligations de chercheur de pointe qui l'appelaient à New-York, il a pris le temps et le soin de nous tracer les grandes lignes de notre étude.

En regrettant qu'il ne puisse assister à notre thèse, nous lui exprimons toute notre gratitude, que nous étendrons à toute l'équipe de laboratoire qui a poursuivi son oeuvre, avec à sa tête Mademoiselle Françoise GAU.

Monsieur le Docteur Bernard LAURENT

Grâce à l'étendue de ses connaissances tant biologiques que cliniques et à sa rigueur scientifique, joints à un dévouement et à une bienveillance exemplaires, il nous a permis de voir plus clair au fur et à mesure que nous avancions dans la conception de cette thèse ; son aide toujours précieuse, ne s'est jamais démentie ; qu'il soit assuré ici de notre gratitude la plus sincère.

Monsieur le Docteur Guy CHAZOT

Nous avons pu apprécier sa gentillesse et son profond respect du malade durant le semestre passé dans son unité de soins, ainsi que la sûreté de son diagnostic.

Monsieur le Docteur BIRON

qui m'a aimablement reçu dans son bureau de la Division Informatique, et a pratiqué des études préliminaires en vue d'établir des corrélations entre les différents paramètres que nous étudions dans ce travail.

Mesdames les Secrétaires Médicales, en particulier
Mademoiselle BISCH et Madame PERRET

Mesdames les Archivistes

grâce auxquelles j'ai pu me consacrer à l'étude des 140 dossiers qui constituent le matériel de base clinique de ce travail.

Messieurs les Docteurs Nicolas KOPP et Jean PIALAT
du Service de Neuropathologie

qui nous ont aidé dans nos recherches, notamment bibliographiques.

L'ensemble du Personnel soignant du Service,
en particulier Mademoiselle GORREE
Surveillante de l'Unité 102.

INTRODUCTION

L'exploration neurochimique du cerveau humain est particulièrement malaisée et l'approche que constitue le dosage des catabolites des neuromédiateurs dans le LCR, a représenté un progrès indiscutable. Le test au probénécide affinait cette évaluation en réalisant un test fonctionnel permettant d'apprécier le renouvellement de ces catabolites pendant un temps donné. Nous ne reprendrons pas l'étude exhaustive des modalités du test parfaitement réalisée dans la thèse de B. RENAUD (1974), mais nous avons revu 125 de ces tests réalisés entre 1972 et 1976 dans le service du Professeur GIRARD et Professeur SCHOTT.

Le but de ce travail est triple :

- nous cherchions s'il existait un profil neurobiologique des principales maladies neurologiques dégénératives comme l'ont montré de nombreux auteurs ;
- dans une même entité nosologique il était tentant d'analyser les données neurobiologiques parallèlement à certains symptomes ou à certaines pathologies associées ; de même l'efficacité des traitements dopaminergiques pouvait-elle être prédite en fonction des résultats biochimiques ?
- enfin, l'étude critique du test correspond aussi à une recherche de simplification : Peut-on ne réaliser qu'une ponction lombaire après probénécide, et quelle est la valeur des dosages basaux des métabolites par rapport au test dynamique ?

La discussion pathogénique sera intentionnellement réduite et la bibliographie forcément incomplète sur un sujet aussi vaste. L'aspect sémiologique et clinique de chaque observation a été résumé, permettant peut-être d'établir des corrélations ultérieures. Cette étude rétrospective, au terme de plusieurs années de pratique du test, nous a semblé utile pour préciser l'intérêt et peut-être l'indication d'une exploration relativement lourde dans le diagnostic et le pronostic des affections neurologiques.

CHAPITRE I

LE TEST AU PROBENECIDE

A - RAPPEL SOMMAIRE DES DONNEES CONCERNANT L'ORGANISATION ET LE FONCTIONNEMENT DES SYSTEMES DE NEURO MEDIATEURS MONO AMINERGIQUES DANS LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL HUMAIN.

Grâce à la technique d'histofluorescence mise au point en 1962 par FLACK et HILLARP, l'organisation des systèmes des 3 principales monoamines cérébrales, à savoir la dopamine, la sérotonine et l'adrénaline, a pu être établie chez le rat dès 1964 par DAHLSTROM et FUXE, puis chez le chat en 1973 par MAEDA et Coll. et chez le singe dès 1972 par BATTISTA et Coll.

Mais les monoamines avaient déjà été identifiées et dosées dans le système nerveux central de l'animal dès 1954 par VOGT puis par AMIN et Coll., et chez l'homme dès 1958 par COSTA et APRISON.

Ce n'est qu'en 1973 que les équipes suédoises ont effectué des études en histo-fluorescence chez l'homme à partir de cerveaux de foetus prélevés entre la 12ème et la 14ème semaine de gestation (NOBIN et BJORKLUND), ou entre la 7ème et la 23ème semaine pour OLSON et Coll. ; ces derniers auteurs ont également travaillé sur du matériel prélevé chez des adultes post-mortem, qui présente une histo-fluorescence bien moindre gênée par des émissions parasites (lipofuchsines notamment). La fluorescence obtenue est verte pour la noradrénaline et la dopamine, alors qu'elle est jaune pour la sérotonine. Les techniques ont permis d'individualiser l'anatomie des trois systèmes monoaminogènes.

A-1 - LES SYSTEMES DES NEURONES DOPAMINERGIQUES

a) le système "nigro-striatal" :

Les corps cellulaires forment un large complexe situé dans la région de la substantia nigra ; les axones quittant la zona compacta, traversent le thalamus

latéral et la zona incerta de la capsule interne pour atteindre le noyau caudé et le putamen ; le pallidum contient aussi des varicosités à fluorescence verte, donc le système nigro-pallidal serait probablement dopaminergique chez l'homme (NOBIN et BJORKLUND), alors qu'il n'existe pas chez le rat. C'est le système lésé dans la maladie de Parkinson (ESCOUROLLES et Coll. 1970).

b) Le système "méso-limbique" :

Bien individualisé chez le rat, il semble exister au moins en partie chez le foetus humain car une large zone fluorescente est observée au niveau du "noyau accumbeus" du septum ;

c) Le système "tubéro-infundibulaire" :

existe chez le foetus humain, chez l'animal où il participerait à la régulation de la sécrétion de plusieurs "releasing factors" hypothalamiques.

d) Le "système cortical"

L'existence de terminaisons dopaminergiques au niveau de certaines zones du cortex cérébral n'a été mise en évidence que par des travaux récents pratiqués sur le rat par THIERRY et Coll. en 1973 puis par HOKFELT et Coll. et LIDBRINK et Coll en 1974.

Ces données ont été confirmées chez l'homme à partir de biopsies cérébrales chirurgicales traitées en histofluorescence où l'on distingue des axones dopaminergiques et noradrénergiques (BERGER-ESCOUROLLE).

A - 2 - LES SYSTEMES DES NEURONES SEROTONINERGIQUES (ou indolaminergiques)

Chez l'homme comme chez l'animal, les corps cellulaires à fluorescence jaune se distribuent dans des noyaux du "raphé" situés sur la partie médiane du tronc cérébral ; Il existe plusieurs noyaux d'où partent des faisceaux ascendants ; les noyaux postérieurs sont à l'origine de faisceaux à projection médullaire, descendants.

A - 3 LES SYSTEMES DE NEURONES NOR -ADRENERGIQUES

a) Les systèmes ascendants :

On retrouve chez le foetus humain des amas de corps cellulaires dans plusieurs régions de la"medulla oblongata" et du pont (OLSON et Coll. 1973), de même que chez l'adulte au niveau du "locus coeruléus" d'où partent des faisceaux coeruléocorticaux noradrénergiques.

b) Les systèmes à projection médullaire :

Leur origine se situe au niveau des mêmes groupements cellulaires et l'on a isolé des voies noradrénergiques monosynaptiques d'origine centrale à projections médullaires.

A - 4 SITUATION DES SYSTEMES DE NEURONES MONOAMINERGIQUES PAR RAPPORT AU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN :

Les neuromédiateurs monoaminergiques sont concentrés au niveau des terminaisons synaptiques des neurones qui les ont synthétisé, où ils sont soit catabolisés, soit au contraire récaptés au niveau de la membrane de la vésicule présynaptique. (c.f. fig. 1 et 2.)

C'est donc au niveau de cet espace synaptique que se trouvent fabriqués les catabolites des monoamines que l'on dosera dans le liquide céphalo-rachidien. C'est pourquoi nous rappelerons la situation des terminaisons synaptiques des différents systèmes de neurones décrits par rapport à l'espace de distribution de liquide céphalo-rachidien.

a) Par rapport au liquide céphalo-rachidien du secteur central (25 ml)

- Ventricules latéraux : Le système nigro-striatal contenant 80% de la Dopamine cérébrale possède la plupart de ses terminaisons au niveau du noyau caudé et du putamen ; de même des terminaisons sérotoninergiques y ont été identifiées (noyau caudé).

La tête du noyau caudé est en contact avec la face externe du ventricule latéral et permet ainsi d'approcher au plus près le métabolisme striatal par l'analyse du LCR ventriculaire et même lombaire.

De même le métabolisme sérotinergique de la région hippocampale serait aisément détecté au sein du LCR d'après GULDBERG (1969).

- Troisième ventricule : ses parois sont en contact avec les neurones du système infundibulo-tubérositaire et avec les terminaisons catécholaminergiques de l'hypothalamus et les systèmes noradrénergiques ascendants de l'éminence médiane - par contre, seules quelques régions juxta-ventriculaires thalamiques seraient riches en monoamines (NOBIN et BJORKLUND 1973).

- Quatrième ventricule : Il est cotoyé, de même que l'Aqueduc de Sylvius, par des fibres ascendantes sérotoninergiques dont les terminales n'ont pas pu être identifiées chez le foetus. Chez l'adulte, il existe également des fibres au-dessus du "Locus coeruléus", ainsi que plusieurs faisceaux catécholaminergiques issus des "locus coeruléus" et "sub-coeruléus". Chez le foetus l'"aéra postréma" de la "médulla oblongata" présente des cellules catécholaminergiques immatures, ainsi que des terminales catécholaminergiques et des corps cellulaires sérotoninergiques.

Chez le rat, LOREZ et RICHARDS (1973) ont observé des terminaisons indolaminergiques supra-épendymaire en contact direct avec le LCR des quatre ventricules et de l'Aqueduc de Sylvius, notamment près du plexus choroïde du 3ème ventricule et dans le plancher et le toit du 4ème ventricule.

b) Par rapport au liquide céphalo-rachidien du secteur périphérique (115 ml)

Il est plus proche des terminales catécholaminergiques et indolaminergiques ; il comprend le liquide des différentes citernes et le liquide sous-arachnoïdien ; mais les mécanismes de circulation et de réabsorption du LCR ne favorisent pas son étude, sauf peut-être pour les systèmes à projection hypothalamique basse, comme le prouve l'influence de l'hypothalamus sur le taux du 5-HIAA cisternal chez le chat mise en évidence par ISAAC en 1973.L'on peut même penser que

voisinage de l'hypothalamus et de l'éminence médiane avec les deux secteurs du LCR permettrait éventuellement les explorations biologiques à visée endocrinologique au sein du LCR.

Rappelons également que le LCR est produit pour un tiers par les plexus choroïdes du 4ème ventricule, pour un tiers par les autres plexus choroïdes, et pour le dernier tiers par l'épithélium épendymaire tapissant les parois ventriculaires ; le total représentant chez l'adulte environ 500 ml/j, assurant 3 à 4 renouvellements chaque jour. Sa résorption s'effectue par les granulations arachnoïdiennes de Pacchioni mais aussi par les parois ventriculaires et les plexus choroïdes notamment (DAVSON, 1972). Chez le singe Rhésus POST et Coll. ont montré en 1974 que de l'albumine radioactive injectée dans la grande citerne se retrouvait au bout de 3 heures dans le cul-de-sac lombaire.

On admet généralement que le renouvellement du liquide céphalo-rachidien se fait à une vitesse de plus en plus lente lorsqu'on s'éloigne de la grande citerne, ce qui explique au moins en partie les variations importantes dans les dosages biochimiques observées en fonction du niveau de prélèvement : ventriculaire, cisternal (sous-occipital) ou lombaire, retrouvées par B. RENAUD.

B - DONNEES BIOLOGIQUES RELATIVES AU ROLE ET AU METABOLISME DES MONOAMINES

Du fait de l'existence des différentes barrières du système nerveux central ("hémato-encéphalique" entre le sang et le parenchyme cérébral "hémato-liquidienne" entre le sang et le LCR, et "liquido-tissulaire" entre le LCR et le parenchyme cérébral), et des mécanismes de transport mis en jeu (actifs ou à type de diffusion passive) la concentration des monoamines est faible dans le LCR et difficilement dosable en fluorimétrie classique (WEIL-MALHERBE et LIDDELL, 1954) n'étant peut-être que le pâle reflet de leur concentration sanguine (DAVSON 1967) et (MEYER et Coll 1973).

Le dosage des acides aminés précurseurs ne présente pas non plus grand intérêt au niveau du LCR pour explorer le métabolisme cérébral de l'amine "fille", même en ce qui concerne le tryptophane (YOUNG et Coll 1974 ; PEREZ-CRUET et Coll. 1974).

B-1 - METABOLISME DES CATECHOLAMINES

Leur synthèse a pour précurseur la phénylalanine ou son dérivé hydroxylé, la tyrosine, à son tour hydroxylée en 3-4 dihydroxyphénylanine (ou "Dopa"), laquelle est décarboxylée en dopamine qui peut s'hydroxyler en noradrénaline.

Dopamine et Noradrénaline seront inactivées selon 2 modalités :
- soit à l'intérieur de la terminaison neuronale par une monoamine oxydase (M.A.O.),
- soit dans l'espace synaptique par une catéchol-O-méthyl-Transférase (C.O.M.T.).

Leur catabolisme aboutit à la formation de l'Acide Homo-Vanillique (H.V.A.) et du 3 méthoxy - 4-hydroxy Phényl Ethanol (M.H.P.E.) pour la Dopamine, de l'Acide Vanyl Mandélique (V.M.A.) et du 3 méthoxy - 4 hydroxy Phényléthylène Glycol (M.H.P.G.) pour la Noradrénaline. Tableaux p. 8 bis, Tirés de la thèse de RENAUD et pour celui p. 9b, d'après les données de WILK (1973).

B-2 - METABOLISME DE LA SEROTONINE

Sa synthèse a pour point de départ un autre acide aminé, le Tryptophanne qui est hydroxylé en 5-hydroxy Tryptophane (5 HTP) puis décarboxylé en 5 Hydroxy Tryptamine (5 HT) ou Sérotonine ; le 5 HTP est le précurseur exclusif de la sérotonine, au contraire du Tryptophanne.

La sérotonine est inactivée dans le bouton synaptique par la Mono Amine Oxydase sous forme d'acide 5 - Hydroxy Indole Acétique (5-HIAA), qui fut le premier métabolite des monoamines dosé dans le cerveau et le LCR (ASHCROFT et SHARMAN, 1960 ; ROSS, 1962). Une autre voie conduit la sérotonine à la synthèse de mélatonine au sein de la glande pinéale ; les dérivés alcool, aldéhyde et sulfones sont totalement négligeables.

B-3 - DEVENIR ET MODE D'ACTION DES MONOAMINES AU NIVEAU DE LA TERMINAISON SYNAPTIQUE

Le schéma suivant, tiré du travail de LEREBOU LLET, ROSA et OLIVIER-MARTIN publié en 1975 l'explicite assez clairement. (fig. 1.)

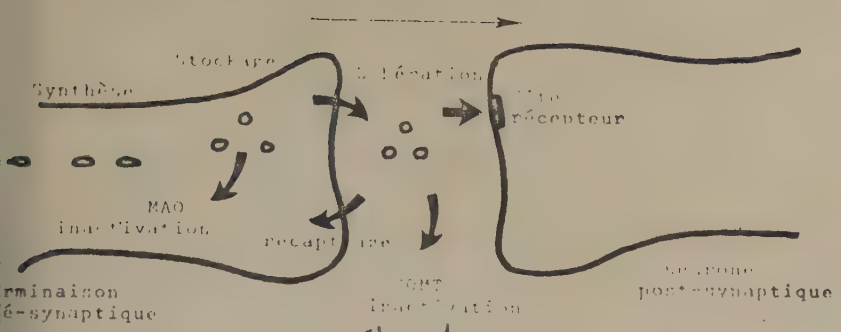

Fig. 1.

Devenir et mode d'action des monoamines au niveau de la terminaison synaptique (après LE REBOULLET et Coll.)

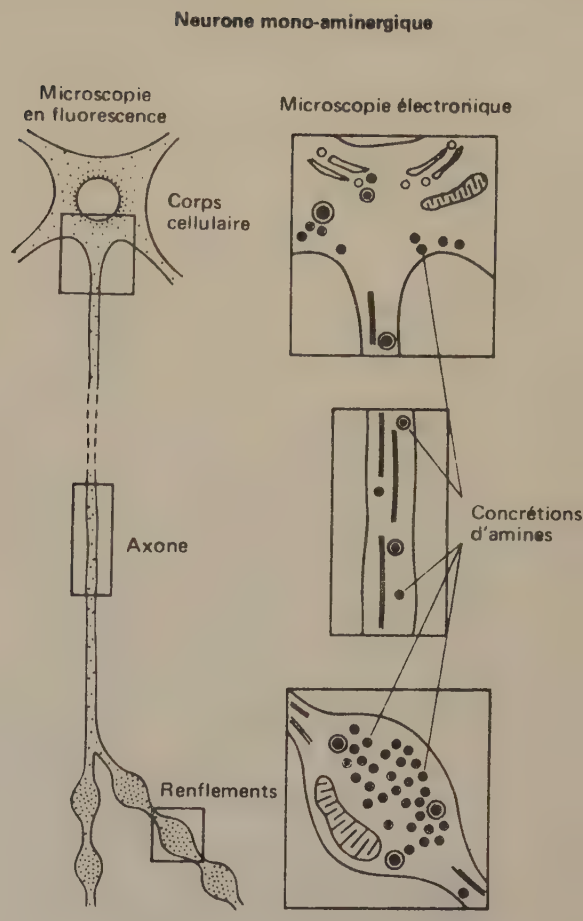

Figure 2

Cette figure, empruntée à FUXE et HOKFELT (*), représente, schématiquement, un neurone mono-aminergique. A gauche on voit la distribution intraneuronale des mono-amines (les points correspondent à des vésicules). Le cytoplasme du corps cellulaire contient des amines en quantités moyennes. Les axones en contiennent à concentration très faible et les renflements pré-synaptiques (ou "varicosités") à concentrations très élevées. La microscopie électronique (à droite) permet la mise en évidence de ces vésicules de stockage (grandes et petites) ainsi que des autres formations cellulaires, notamment les mitochondries (ce sont les formations allongées avec stries transversales) qui sont riches en mono-amineoxydase (M.A.O.).

Les amines synthétisées au sein du neurone pré-synaptique peuvent être :

1°) stockées sous forme inactives dans les vésicules du synaptosome

2°) inactivées à l'intérieur même du neurone par les monoamine oxydases

Elles sont libérées dans l'espace synaptique lors du passage d'un influx nerveux et gagent alors les sites récepteurs post-synaptiques. C'est alors qu'elles peuvent être inactivées par la Catéchol-O-Méthyl-Transférase ou bien au contraire recaptées par le neurone pré-synaptique où elles pourront être inactivées par la monoamine oxydase, donnant de toute façon naissance aux trois catabolites, soit l'H.V.A., le M.H.P.G. et le 5-HIAA, du L.C.R. Un mode de passage direct entre le parenchyme et le capillaire existe "court-circuitant" le LCR en ce qui concerne les 3 catabolites.

Ce phénomène constitue une cause d'erreur du seul dosage dans le LCR, soulignée par certains auteurs (KESSLER).

C - LE TEST AU PROBENECIDE PROPREMENT DIT

C-1 - LE PROBENECIDE

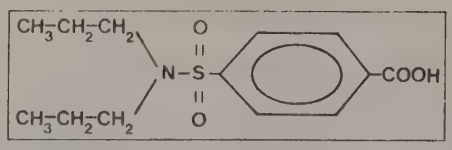

Fig. 3. — Formule du Probénécide (Bénémide* : Théraplix) : il s'agit d'un acide carboxylique, condition structurale essentielle à son action d'inhibiteur compétitif du transport actif des acides organiques libres.

tiré de la thèse de B.RENAUD

Il s'agit d'un sulfamide, l'acide para-(di-n-propyl-sulfamyl)-benzoïque.

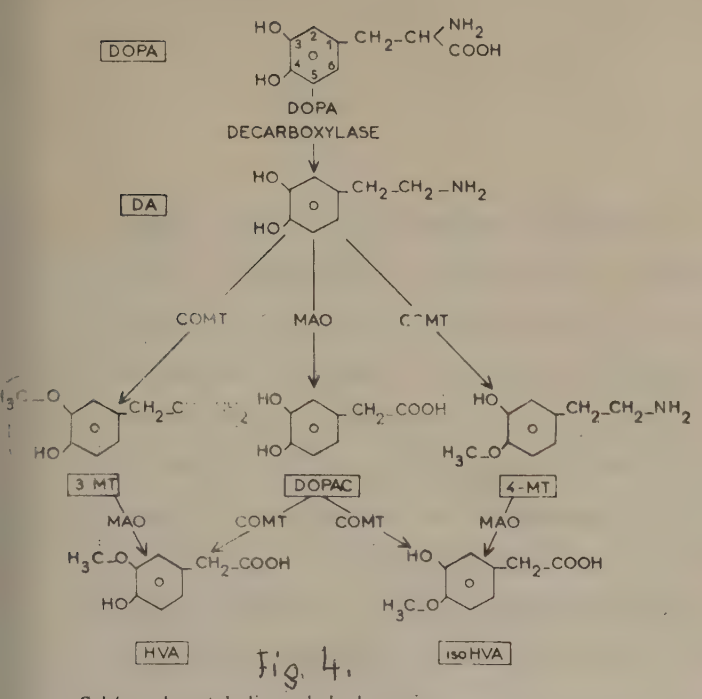

Fig. 4.

-- Schéma du catabolisme de la dopamine.

Abréviations : voir figure 6.

Tiré de la Revue Neurologique 1975 131-12 Y.AGID

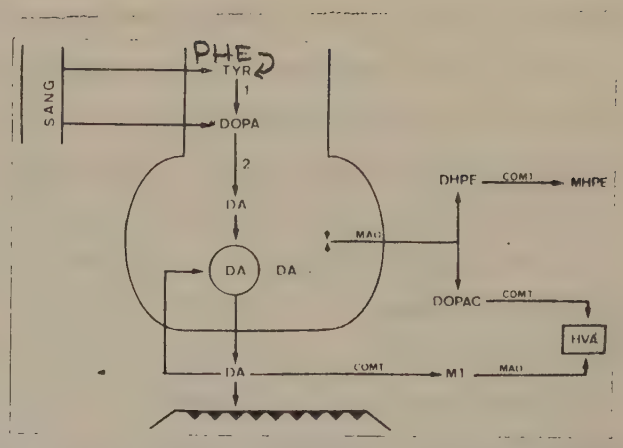

Fig. 6. — Métabolisme de la Dopamine (DA) au niveau d'une terminaison dopaminergique centrale.
Abréviations (cf. fig. 5).
DHE : 3-4 dihydroxyphényléthanol,
DOPAC : acide 3-4 dihydroxyphénylacétique,
HVA : acide homovanillique,
MT : 3 méthoxytyramine,
MHPE : 3 méthoxy-4-hydroxyphényléthanol.
Ce schéma ne mentionne pas l'aldéhyde intermédiaire formé par l'action de la MAO sur la DA. Il n'explicite pas le catabolisme préférentiel de celui-ci par l'aldéhyde oxydase conduisant au DOPAC puis à l'HVA.

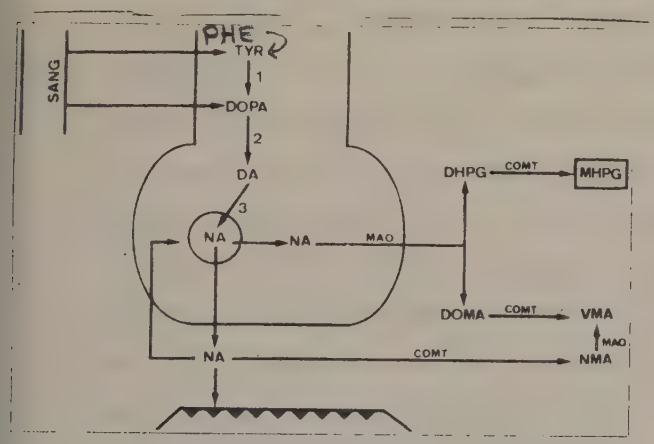

Fig. 5. — Métabolisme de la noradrénaline (N A) au niveau d'une terminaison noradrénergique centrale. Les numéros représentent les enzymes suivants : 1. Tyrosine hydroxylase ; 2 Dopa décarboxylase ; 3. Dopamine bêta-hydroxylase.
Abréviations :
Tyr. = tyrosine,
Dopa = L 3-4 dihydroxyphénylalanine,
DHPG = 3-4 dihydroxyphényl glycol,
MHPG = 3-méthoxy 4-hydroxyphényléthylene glycol,
VMA = acide vanylmandélique,
NMA = norméthoxy-adrénaline,
MAO = mono-amino-oxydase,
COMT = catéchol-o-méthyl transférase.
Ce schéma ne mentionne pas l'aldéhyde intermédiaire formé par l'action de la MAO sur la NA. Il n'explicite pas le catabolisme préférentiel de celui-ci par l'aldéhyde réductase conduisant au DHPG puis au MHPG.

Tiré de la thèse de B. RENAUD

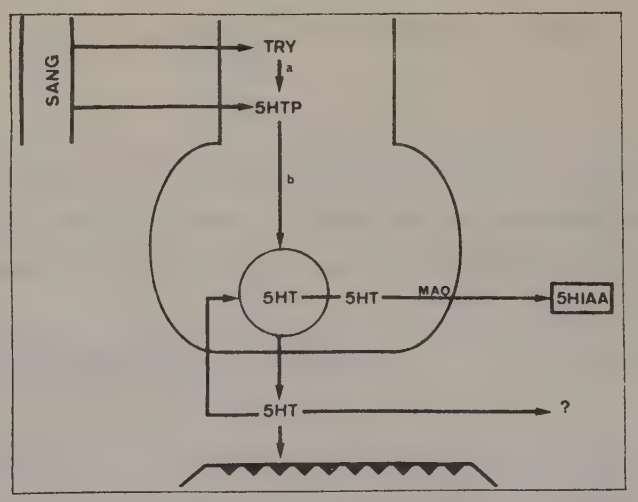

Fig. 7. — Métabolisme de la sérotonine (5-HT) au niveau d'une terminaison sérotoninergique centrale.
Abréviations :
a = tryptophane hydroxylase,
Try. = tryptophane,
5-HTP = hydroxytryptophane,
b = 5-HTP décarboxylase,
5-HIAA = acide 5-hydroxyindolacétique.

(voir fig. 3.), commercialisé par le laboratoire Théraplix sous le nom de BENEMIDE (R) ; il possède la propriété d'inhiber les mécanismes de transport actif des acides organiques ; C'est ainsi qu'il fut exploité en thérapeutique anti-infectieuse en vue de diminuer l'excrétion rénale de l'Acide Para Amino Salcylique (P.A.S.) et de la Pénicilline, et donc de maintenir une concentration sérique plus élevée ; par la suite, il fut employé pour son action uricosurique à la dose de 2 gr. par 24 h dans le traitement de la goutte chronique, l'inhibition de la réabsorption tubulaire l'emportant sur l'inhibition de l'excrétion tubulaire proximale. Par contre, les acides faibles et peu réabsorbés comme le 5 HIAA (DESPOPOULOS et WEISSBACH, 1957) et l'HVA (WERDINIUS 1967), voient leur excrétion urinaire diminuée par le Probénécide.

C-2 - EFFETS DU PROBENECIDE SUR LES METABOLITES DES MONOAMINES CEREBRALES

Le Probénécide inhibe de façon compétitive le transport des acides organiques faibles (FORN, 1972) ; SAMPATH et NEFF, 1974) ; l'augmentation des concentrations en HVA et en 5-HIAA du LCR après administration de Probénécide a été mise en évidence d'abord chez le chien par GULDBERG et Coll. en 1966, qui ne retrouvent pas cette augmentation au niveau cérébral (publication de 1969 ; ANDERSSON et Coll. 1973) ; donc chez le chien au moins, l'efflux cérébral de l'HVA et du 5-HIAA s'effectue essentiellement par passage dans le LCR ; chez l'homme, les mécanismes seraient identiques d'après les travaux de MOIR publiés en 1970, à savoir que le Probénécide en supprimant le "repompage" des dérivés acides par les plexus choroïdes du 4ème ventricule, réduit pratiquement à néant le gradient ventriculo-lombaire.

Par contre le MHPG principal métabolite de la Noradrénaline, en raison de sa structure de glycol aromatique, n'est pas sensible à l'action du probénécide. L'étude du catabolisme noradrénergique dans le LCR échappe donc à cette technique.

C-3 - UTILISATION DU PROBENECIDE EN NEUROPHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les premiers résultats de l'action du Probénécide sur les métabolites des monoamines du LCR humain ont été publiés par OLSSON et ROSS en 1968 ; divers protocoles d'administration du sulfamide furent ensuite utilisés par différentes équipes, ayant en commun de ne réaliser qu'un blocage incomplet du mécaniqme de

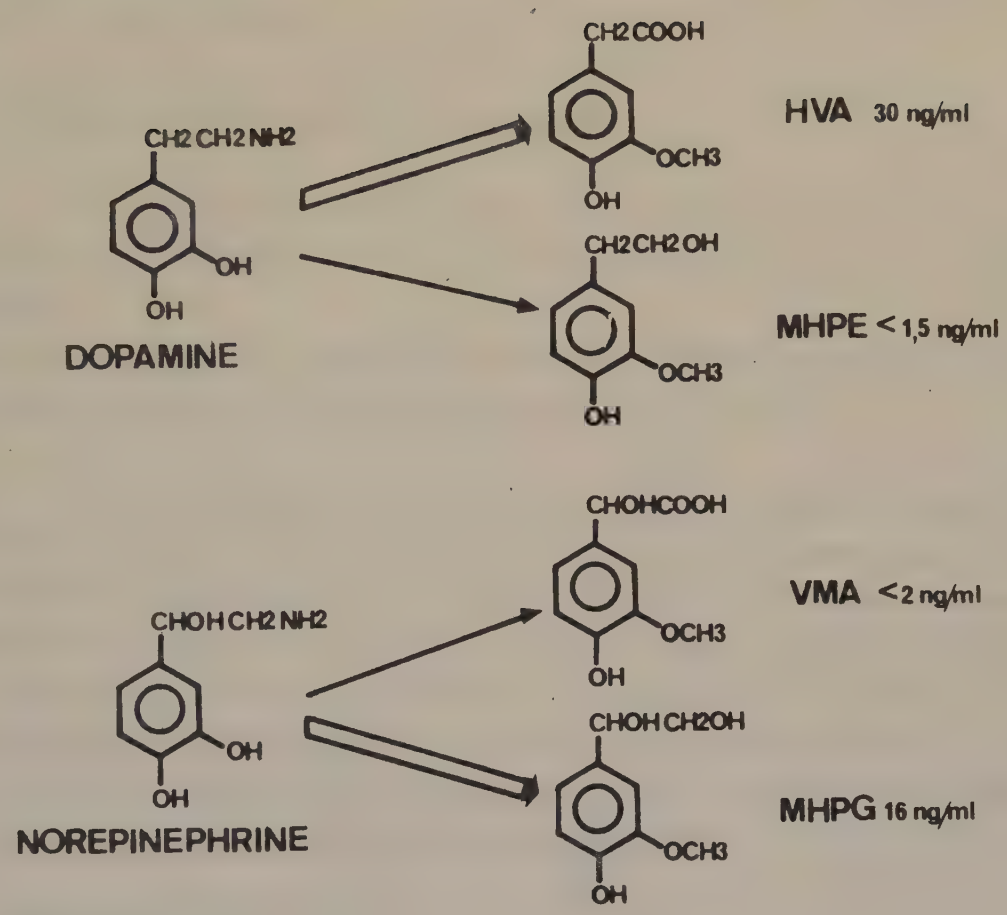

Figure 8 : Différence entre le métabolisme de la DA et celui de la NA (Norepinephrine) au niveau du LCR humain. Pour la DA la principale voie de dégradation semble être celle conduisant à l'HVA (dérivé acide) alors que la voie conduisant au MHPE (dérivé alcool) est nettement minoritaire. La NA cérébrale par contre paraît être préférentiellement catabolisé en MHPG, son dérivé alcool (cf détails dans le paragraphe ci-contre ; abréviations : cf figures 10 et 11). Schéma réalisé d'après les données de WILK (1973 a).

transport (BOWERS, 1972) ; mais les essais d'administration fractionnée sur une courte durée (moins de 12 h), pouvant atteindre 100 mg/kg de poids corporel par la voie orale étalée sur 6 h entraînait très souvent des vomissements intenses (TAMARKIN et Coll. 1970).

C-4 - PROTOCOLE DU TEST UTILISE PAR B. RENAUD

Il est dérivé de celui de KORF et VAN PRAAG (décembre 1971) et associe

- une injection de 1 gramme par voie intraveineuse, dilué dans 500 ml de soluté salin isotonique,
- une prise simultanée de 2 comprimés de 500 mg de Bénémide qui sera renouvelée 3 fois consécutives séparées par un intervalle de 1 h.

Les prélèvements s'effectuent par ponction lombaire (exceptionnellement sous-occipitale), à la même heure, à 1, 2 ou 3 jours d'intervalle (2 le plus souvent), après maintien en position allongée au lit pendant les 8 heures antécédentes ; en pratique les PL étaient effectuées à 14 h et l'administration du Probénécide commençait le matin à 6 h 30 pour se terminer à 9 h 30 ; afin de réduire les vomissements qui empêchaient certains malades d'atteindre un blocage suffisant, B. RENAUD a utilisé ensuite un protocole ne faisant appel qu'à la voie intraveineuse lente, à la dose de 75 mg/kg, diluée dans du sérum isotonique.

C-5 - PRECAUTIONS PREALABLES :

1) Sevrage complet de différents thérapeutiques neurotropes (IMAO Dopa, antidépresseurs tricycliques, tranquillisants) depuis 2 semaines si possible ; mais également en ce qui concerne les dérivés salicylés qui interfèrent dans l'action du Probénécide et dans le dosage fluorimétrique de l'H.V.A.

2) Abstention alimentaire qui porte sur certains fromages contenant des amines comme la tyramine, sur le chocolat et les bananes très riches en indoles (VETTORAZI, 1974).

3) Immobilité la plus parfaite possible les heures précédant les PL pour éviter de modifier la dynamique interne du LCR et d'activer les structures

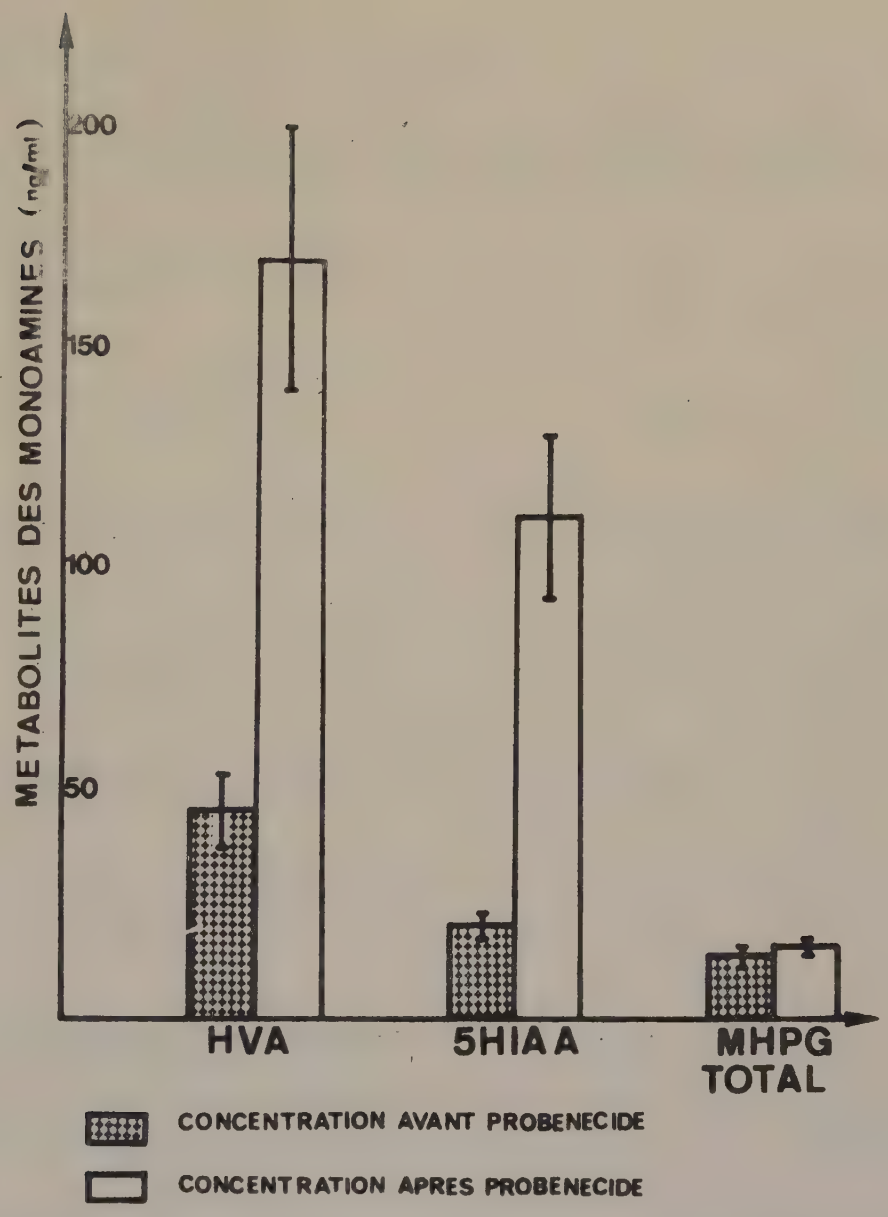

Figure 9 : Représentation des concentrations du LCR lombaire en HVA et en 5 HIAA avant et après administration de 5 g de probénécide (cf protocole dans le texte) chez cinq sujets témoins. Les valeurs du MHPG sont empruntées à GORDON et coll. (1973). Les résultats sont exprimés par la moyenne plus ou moins l'erreur standard de la moyenne (SEM).

Tiré de la thèse de B. RENAUD

Paramètre	Moyenne ± SEM
Concentration du LCR en probénécide (µg/ml)	16,87 ± 0,79
HVA avant probénécide (ng/ml)	44,13 ± 3,08
HVA après probénécide (ng/ml)	154,64 ± 7,41
Augmentation de l'HVA (ng/ml)	110,64 ± 7,00
5 HIAA avant probénécide (ng/ml)	35,66 ± 2,92
5 HIAA après probénécide (ng/ml)	115,64 ± 7,41
Augmentation du 5 HIAA (ng/ml)	80,55 ± 6,15

Tableau 10. :Résultats globaux des tests au probénécide de 86 malades neurologiques. Les valeurs détaillées pour chaque malade se trouvent à la fin de ce chapitre. A partir de ces 86 tests ont été tracées les droites de corrélation qui figurent dans les pages suivantes.

Paramètres mis en corrélation	R	Probabilité
HVA après / HVA avant	0,31	$p < 0,01$
Augmentation de l'HVA / HVA avant	- 0,10	NS
5 HIAA après/ 5 HIAA avant	0,55	$p < 0,001$
Augmentation du 5 HIAA / 5 HIAA avant	0,19	NS
HVA avant / 5 HIAA avant	0,51	$p < 0,001$
HVA après / 5 HIAA après	0,60	$p < 0,001$

Tableau XI : Autres corrélations intéressantes entre les paramètres du test au probénécide. Ces résultats ont été calculés, de même que les droites de régression représentées dans les pages précédentes, à partir des valeurs obtenues au cours de tests au probénécide réalisés chez 86 malades neurologiques.

(Tiré de la thèse de B. RENAUD)

responsables de l'activité psychomotrice, comme le prouve l'étude des catabolités dans le LCR lombaire menée par POST et Coll. en 1973 chez des sujets normaux simulant une agitation maniaque : leurs taux de base étaient alors significativement augmentés.

C-6 - LES DOSAGES EFFECTUES ET LA REFERENCE AUX TEMOINS

Après une analyse chimique et cytologique classique (glycorachie, albuminorachie, parfois ionogramme succint ; hématies et leucocytes) les prélèvements de LCR sont congelés à -40°C après centrifugation éventuelle (si les hématies excèdent 50 par mm3) puis traités parallèlement au cours de la même manipulation analytique, après un délai compris entre 2 et 15 jours.

Pour ce qui est des techniques biochimiques de détermination des paramètres du test (HVA, 5 HIAA, Probénécide) nous renvoyons le lecteur à la 2ème partie de la thèse de RENAUD (p. 67 à 93) ; notons seulement que peu d'équipes ont dosé de façon systématique le Probénécide au niveau du LCR à l'instar de KORF et VAN PRAAG en 1971 puis SCHOTT et Coll. en 1972, SJOSTROM en 1973, PEREL et Coll. en 1974 et RENAUD et Coll. en 1974.

Retenons surtout que ce dosage a permis à B. RENAUD d'établir des droites de régression et des coefficients de corrélation calculés à partir d'un programme élaboré d'après les méthodes paramétriques standard (SNEDECOR et COCHRAN, 1967) ; les droites de régression obtenues à partir des résultats du test chez 86 malades définis plus loin, ont été testées dans le même programme d'après les données de DIKON et MASSEY (1969) afin de connaître leur degré de probabilité.

Nous utiliserons ces droites de régression, du moins celles qui portent en abscisses le taux du probénécide, afin d'essayer d'éliminer au niveau de chaque test pris individuellement, le facteur d'erreur inhérent à la dose efficace de probénécide obtenue in situ.

C-7 - LE PRINCIPE DU TEST SIMPLIFIE

Il s'agit d'un test au Probénécide réduit à la 2ème ponction lombaire,

donc après l'administration du sulfamide.

Il fut appliqué par BOWERS en 1972 puis par LAKKE et Coll. en 1973, sans preuve statistique de la validité de cette méthode ; en effet, et nous y reviendrons plus loin, les taux de base de 5HIAA et surtout de HVA présentent une dispersion inter-individuelle importante ; mais l'étude d'un nombre suffisant de cas la rend négligeable, comme le prouvent les droites de régression établis par B. RENAUD (voir figures 12, 13, 14, 15) et autorise donc à admettre la validité des résultats obtenus par un test simplifié.

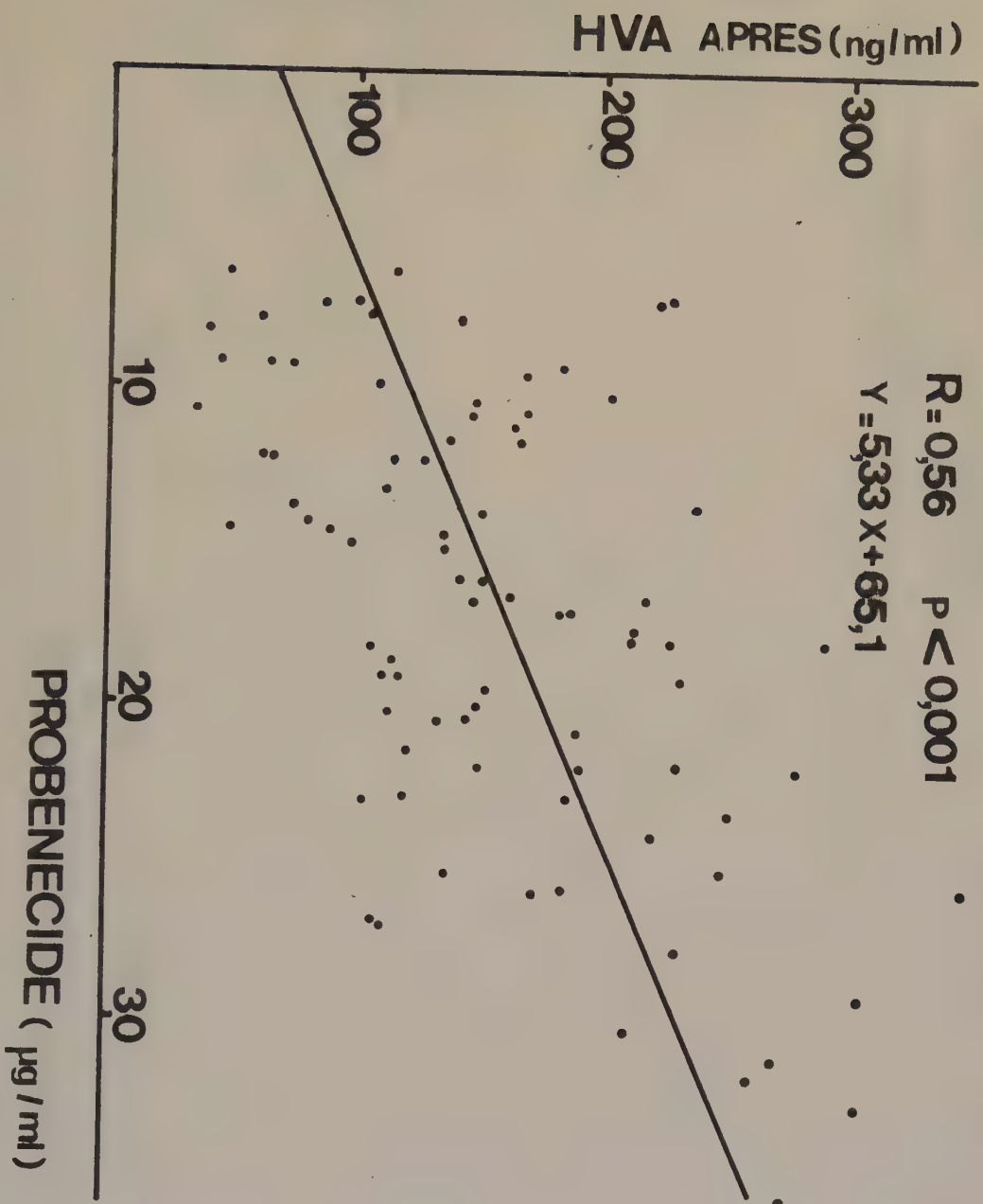
R=0,56 P<0,001
Y=5,33 X+65,1
HVA APRES (ng/ml)
300
200
100
10
20
30
PROBENECIDE (µg/ml)

Fig. 12.

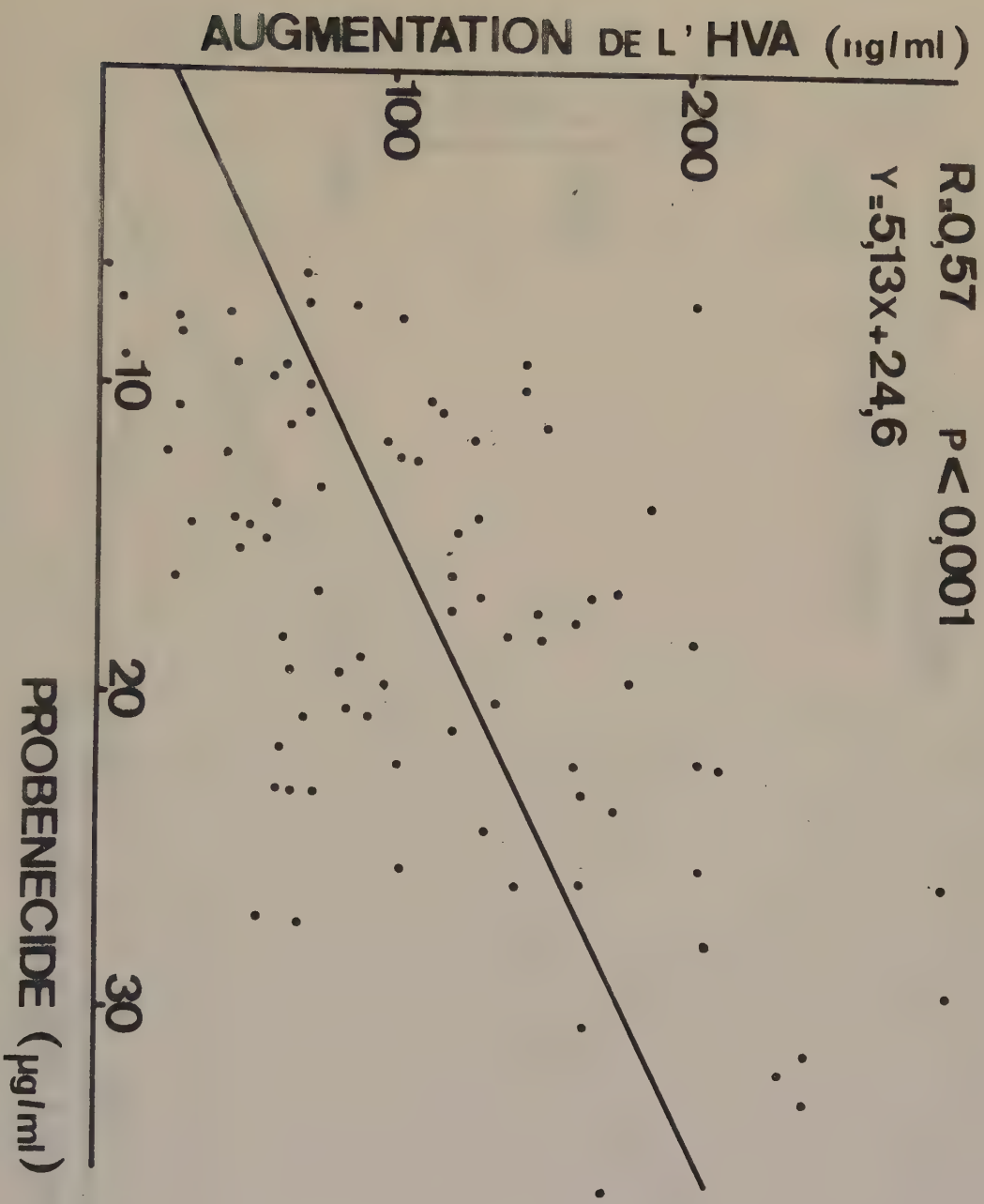
R=0,57
P<0,001
Y=5,13x+24,6
AUGMENTATION DE L'HVA (ng/ml)
200
100
10
20
30
PROBENECIDE (µg/ml)

Fig. 13.

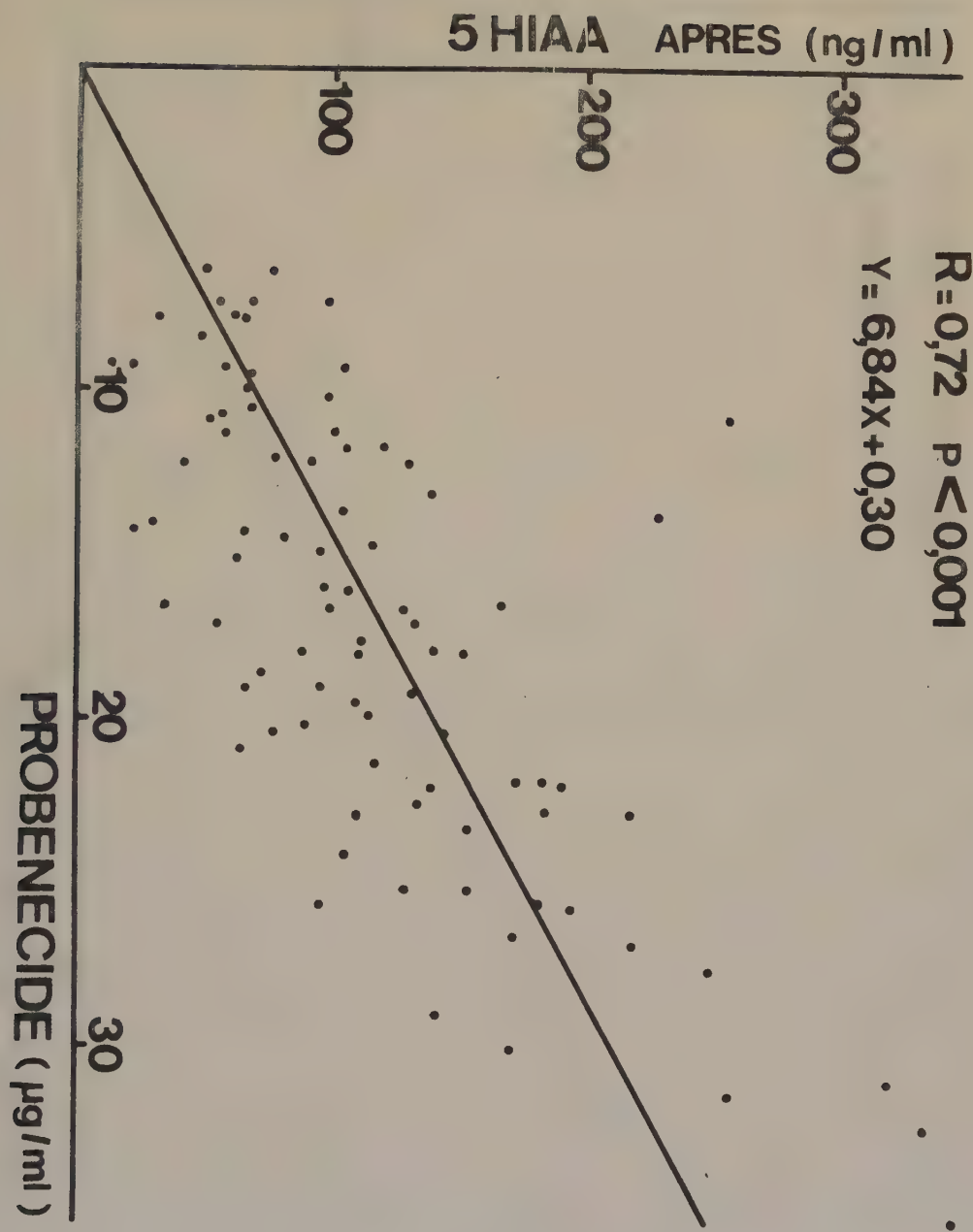
R=0,72 P<0,001
Y= 6,84X+0,30
5 HIAA APRES (ng/ml)
300
200
100
10
20
30
PROBENECIDE (µg/ml)

Fig. 14.

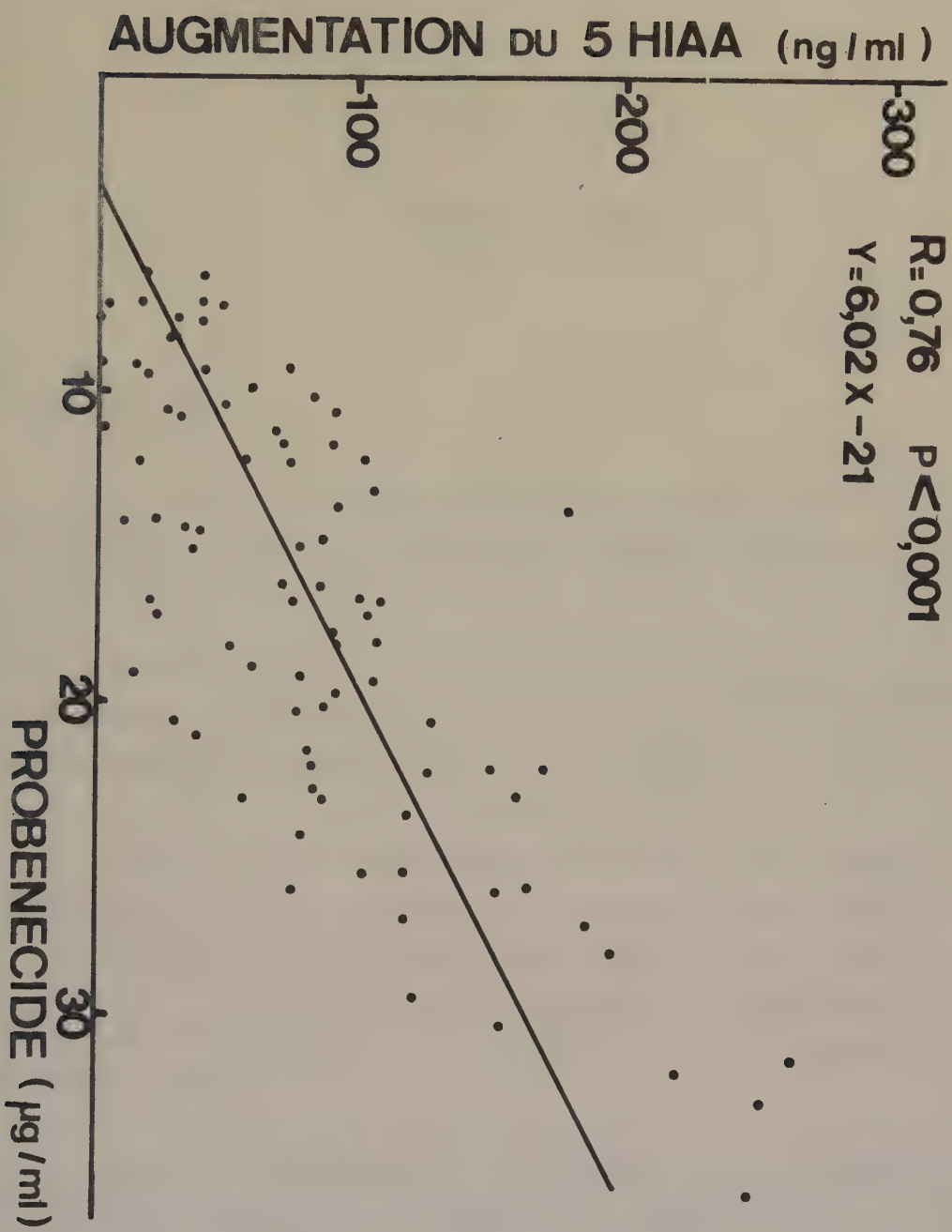
AUGMENTATION DU 5 HIAA (ng/ml)
300
200
100
R=0,76 P<0,001
Y=6,02X-21
10
20
30
PROBENECIDE (µg/ml)

Fig. 15.

CHAPITRE II

MATERIEL ET METHODES

I - LES 125 TESTS

Ils ont été pratiqués chez des malades hospitalisés dans le service du Professeur P.F. GIRARD et du Professeur B. SCHOTT, entre le mois de septembre 1972 et le mois de janvier 1977.

1) Parmi ces 125 tests, on en dénombre 85 qui sont "complets", c'est-à-dire comportant la pratique de 2 ponctions lombaires, et apportant les 5 résultats chiffrés essentiels : Probénécide, HVA avant, HVA après, 5 HIAA avant et 5 HIAA après.

Notons toutefois que parmi ces 85 tests, il en est un qui fut pratiqué sous Dopathérapie, et qui apporte par ses taux de renouvellement très élevés, la preuve de la nécessité du sevrage thérapeutique ; d'autre part, il existe deux tests pour lesquels le dosage du Probénécide est sujet à caution (une fois abaissé par interférence avec un composé salicylé, dans l'autre cas augmenté de façon anormale sans raison apparente).

Signalons également que chez 3 malades le taux de base de l'HVA n'a pu être chiffré de façon précise à cause de sa faiblesse et a été rendu "inférieur à 10" ; pour un autre test, il en va de même pour le taux d'HVA avant et après probénécide, ce qui rend délicate la réalisation de nos calculs, c'est pourquoi nous nous sommes permis d'établir une approximation de ces petits chiffres dont la fourchette de variabilité est restreinte au regard des autres résultats.

2) Il existe 6 tests réalisés en 2 temps qui ne comportent pas tous les paramètres : et où manquent :

une fois le taux du Probénécide seulement, une fois le Probénécide et l'"HVA-après" en raison de l'interférence d'un composé salicylé, une autre fois l'"HVA-après"

seulement ; enfin deux fois les taux d'HVA n'ont pu être calculés à cause d'un trop faible volume de LCR ou bien à cause d'un composé parasite, et une fois ce sont les dosages de 5 HIAA qui n'ont pu être réalisés en raison d'une quantité insuffisante de LCR.

C'est donc au total 91 tests qui furent pratiqués selon la méthodologie standard, en 2 temps.

3) Nous avons colligé 34 tests simplifiés avec une seule PL parmi lesquels deux tests présentent un dosage du probénécide imprécis et sujet à caution. Notons que deux malades ont subi un 2ème test simplifié sous un traitement en expérimentation pour les Accidents Vasculaires Cérébraux, et surtout que 6 malades ont eu un 2ème test simplifié sous Tryptophanne, dont l'étude sera prochainement publiée par le Docteur G. CHAZOT.

4) Enfin, à titre de témoins nous avons analysé les résultats de 14 prélèvements de LCR où seuls les catabolites à l'état basal ont été déterminés sans test au probénécide.

II - LES OBSERVATIONS CLINIQUES

1) Leur nombre total est de 139 si l'on inclut toutes les catégories sus-citées.

Dans chaque groupe nosographique, après avoir établi la moyenne des résultats d'ensemble nous avons établi des sous-groupes à partir d'un symptome ou d'une association pathologique qui semblaient avoir un déterminisme neurobiologique.

2) En raison des exigences de place et de présentation, nous avons été amenés à réduire l'exposé de chaque cas clinique à un résumé succint ; situé en regard des résultats du test dans les tableaux récapitulatifs.

III - LES TEMOINS UTILISES

Ils sont de deux groupes tirés des travaux de B. RENAUD :

1) d'une part 5 sujets indemnes d'atteinte neurologique : 4 hommes dont l'âge moyen était de 55 ans et 1 femme âgée de 66 ans ; cet échantillon de témoins vrais pourra paraître bien réduit ; en effet il introduit des risques importants d'erreurs, d'autant que, par exemple, la variance du taux de probénécide est importante, les 5 valeurs s'étalant de 7,4 Ug/ml à 30,5 Ug/ml.

Cependant les valeurs moyennes obtenues recoupent assez étroitement les résultats obtenus par les équipes utilisant des protocoles similaires (VAN PRAAG et Coll. 1973, GOODWIN et Coll. 1973, et CHASE 1973), notamment en ce qui concerne les augmentations des catabolites.

2) D'autre part B. RENAUD a regroupé les résultats de 86 tests "complets", comprenant les 5 sujets précédents, adjoints à 81 malades atteints d'une maladie neurologique, à l'exception des syndromes parkinsoniens ou de Sclérose Latérale Amyotrophique ; C'est à partir de ce volumineux échantillon que les différents coefficients de corrélation ont été calculés à l'aide d'un programme élaboré d'après les méthodes paramétriques standard (SNEDECOR et COCHRAN, 1967) ; de même les droites de régression obtenues ont été testées d'après les données de DIXON et MASSEY (1969) pour évaluer leur degré de probabilité qui se révèle particulièrement élevé (voir fig.12, 13, 14, 15). Ceci nous permet ainsi de calculer pour chaque malade un résultat "théorique", c'est-à-dire celui que l'on aurait dû obtenir si le test avait été réalisé avec le même taux de probénécide que chez le sujet témoin ; de cette façon on peut logiquement penser que l'on réduit très nettement l'influence de la variation des taux "in situ" du sulfamide.

Ainsi, chaque résultat sera comparé et estimé en pourcentage de la valeur correspondante "théorique".

figures pages 16 p. 17 p. 18 p. 19

Il peut paraître étonnant de se servir de malades pour établir des valeurs témoins : en fait dans certains groupes pathologiques on retrouve des résultats très voisins de ceux de nos 5 témoins normaux et de ceux de la littérature ce qui signifie probablement que dans le groupe nosologique en question l'un ou l'autre système monoaminergique est préservé. La seule différence entre les

2 lots de référence concerne le 5HIAA de base plus bas chez les 5 sujets normaux (21 ug/ml) que dans le groupe des 81 malades (35,6). Ce résultat mériterait d'élargir l'échantillon des témoins sans pathologie neurologique.

IV - EXPLOITATION STATISTIQUE DES RESULTATS

Nous avons appliqué au niveau de chaque groupe d'échantillons les techniques classiques permettant le calcul des moyennes, des écart-types, des écart-standards de la moyenne (S.E.M.) puis du coefficient de STUDENT pour la comparaison point par point avec l'échantillon-témoin 5 sujets (c.f. fig. 9.)

Nous avons opéré de la même façon pour les "pourcentages des valeurs théoriques", mais en appliquant le test de STUDENT sur les valeurs moyennes obtenues d'une part lors du 2ème temps, d'autre part sur l'augmentation réalisée en fonction du taux de base dans les tests "complets".

Cette méthode permettra ainsi de comparer la validité des tests simplifiés par rapport aux tests complets dans un même groupe pathologique.

Fig. 16.

Table du paramètre de STUDENT

ν = Degrés de liberté	$t_{0,05}$	$t_{0,01}$
1	12,71	63,66
2	4,30	9,93
3	3,18	5,84
4	2,78	4,60
5	2,57	4,03
6	2,45	3,71
7	2,37	3,50
8	2,31	3,36
9	2,26	3,25
10	2,23	3,17
11	2,20	3,11
12	2,18	3,06
13	2,16	3,01
14	2,15	2,98
15	2,13	2,95
16	2,12	2,92
17	2,11	2,90
18	2,10	2,88
19	2,09	2,86
20	2,086	2,845
21	2,080	2,831
22	2,074	2,819
23	2,069	2,807
24	2,064	2,797
25	2,060	2,787
26	2,056	2,779
27	2,052	2,771
28	2,048	2,763
29	2,045	2,756
30	2,042	2,750

CHAPITRE III

RESULTATS OBTENUS DANS DIVERSES ATTEINTES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

A - LA MALADIE DE PARKINSON

A-1 - CONNAISSANCES DEJA ACQUISES :

- C'est un fait bien connu depuis les travaux de HORNYKIEWICZ (1966) que les troubles moteurs de la maladie de Parkinson peuvent être reliés pour une large part à un déficit en Dopamine au niveau des noyaux gris centraux ; cette déficience a d'ailleurs été rapidement mise à profit et a permis le traitement spécifique par la Dopa qui est le précurseur immédiat de la dopamine.

L'étude du liquide céphalorachidien constitue un bon moyen d'approche du métabolisme dopaminergique perturbé dans la maladie de Parkinson et a été réalisé par de nombreux auteurs (CHASE dès 1970, KORF et VAN PRAAG en 1971, PAPESCHI, SOURKES, POIRIER et BOUCHER en 1971, KESSLER et MIACHON, SCHOTT, CIER, DUMAS et PEYRIN en 1973), et il est connu que dans cette maladie les taux de base de l'HVA sont significativement bas (BERNHEIMER et Coll. en 1966, GULDBERG et Coll. en 1967).

De plus, pour certains auteurs (JOHANSSON et ROSS en 1965 et 1967, GOTTFRIES et Coll. en 1969) il existerait également un taux basal significativement bas du 5 - HIAA.

- L'augmentation des taux des métabolites observée grâce au test au Probénécide est également très faible, dans les études publiées dès 1968 par OLSSON et ROSS., en 1971 par CHASE et NG, puis par BOWERS et VAN WOERT en 1972.

- Les taux obtenus après administration du sulfamide sont encore plus significatifs que l'augmentation calculée à partir des chiffres de base ($p < 0,01$ au lieu de $p < 0,05$), ce qui a permis à LAKKE et Coll. de pratiquer un test simplifié chez les parkinsoniens dès 1973.

A-2 - NOS RESULTATS GLOBAUX DANS LA MALADIE DE PARKINSON

Nous avons colligé les observations et les dosages de 29 malades présentant une maladie de Parkinson. Sur ces chiffres, on dénombre 12 tests complets avec 2 P.L., 11 tests simplifiés et 6 dosages de base simples.

1) Résultats de l'H.V.A.

a) Le taux basal est nettement abaissé, avec un taux moyen de 22,9 ng/ml (chiffres dispersés entre 9 et 45 ng/ml pour les 12 tests) ce qui réalise un résultat hautement significatif, au coefficient deprobabilité $p < 0,01$ (symbole * * utilisé sur les tableaux).

Ce résultat moyen conserve son même taux de "significativité" après adjonction des 6 dosages de base avec une moyenne de 24 ng/ml.

Donc dans l'ensemble, le taux de base de l'HVA se situe à une valeur proche de 50% de celle obtenue chez des témoins ce qui rejoint tout à fait les données de la littérature.

b) Le taux obtenu après Probénécide est également diminué de façon significative au coefficient $p < 0,05$ (*) avec une moyenne de 108 ng/ml (pour 172 chez les témoins) ; l'ensemble des résultats après adjonction des tests simplifiés fait apparaître une significativité au coefficient $p < 0,01$ (* *) avec une moyenne de 93,3 ng/ml.

La moyenne des seuls tests simplifiés est encore plus basse : 77,3 ng/ml. En pourcentage des valeurs théoriques moyennes, l'ensemble des tests gravite autour de 2/3 de la normale.

RESUME CLINIQUE

NOM	SEXE	AGE debut/	Test	OBS. /Test.	
ESC...	F.	39/41	72.07148	/Q6.	Forme tremblante juvénile d'origine psychologique sensible à l'Artane puis complétée et légèrement améliorée par la Dopa.
SKA...	F.	34/35	72.06675	/13	Forme akinéto-hypertonique juvénile rebelle sur mutisme et psychose hallucinatoire.
CAS...	M.	20/52	72.02957	/14	Forme tremblante probablement post-encéphalitique rebelle puis troubles psychiques.
MAZ...	M.	35/35	73.01934	/17	Forme akinéto-hypertonique juvénile sur dépression jugulée temporairement par la Dopa avant l'apparition de mouvements athétosiques
MOR...	M.	27/27	73.06103	/57	Forme akinéto-hypertonique juvénile sur surmenage et dépression très sensible à la Dopa.
JIG...	M.	53/68	75.02203	/176	Forme hypertonique sur dépression chronique avec hallucinations délirantes
CHA...	M.	48/50	75.05665	/191	Forme complète d'origine dépressive avec algies diffuses, rebelle à la Dopa.
FRA...	M.	60/61	75.10184	/211	Forme probablement post-encéphalitique très tardive avec troubles oculaires puis mouvements choréïques sous Dopa et Artane et des vertiges en orthostatisme.
MAZ...	M.	42/43	76.05109	/249	Forme hypertonique améliorée transitoirement par la Dopa, puis akinétique avec mouvements involontaires ; régression partielle sous Bromocriptine.
DES...	M.	24/24	76.07100	/260	Forme complète juvénile révélée par des troubles psychiques, régressive sous Dopa.
SOL...	M.	57/58	76.08461	/264	Forme akinéto-hypertonique sur dépression chronique avec hallucinations auditives à thème persécutoire, après essai de TRY et confusion mentale par essai de la Bromocriptine.
GAU...	M.	41/42	76.11478	/273	Forme akinéto-hypertonique unilatérale sur dépression chroniqueé sensible à l'Artane puis à la Bromocriptine (surtout la rigidité).

Moyenne des 12 tests complets
± S.E.M.
t (2,13) et (2,95)
* *

ROU...	F.	61/66	75.11827	/217	Forme rapidement complète, rebelle à la Dopa, améliorée subjectivement par le Lepticur.
COS...	M.	30/64	76.00920	/218	Forme tremblante juvénile réactivée, cédant à la Dopa et surtout au Tryptophanne (TRY)
BUT...	M.	37/38	76.00152	/219	Forme tremblante juvénile sur terrain dépressif et malformatif, ne cédant qu'à la thalamotomie.
ROM...	M.	47/52	75.10193	/221	Forme tremblante puis complète ne cédant que sous Artane et Bromocriptine.
ROM...	M.	62/66	76.00111	/222	Forme tremblante ayant régressé sous Dopa et Amantadine puis mouvements choréo-hémibaltiques
MOI...	F.	68/70	75.04559	/227	Forme tremblante sur terrain dépressivo-phobique complétée, peu sensible à la Dopa et au TRY.
COL...	F.	45/46	75.07137	/237	Forme tremblante complétée rebelle après intervention de dérivation pour méningiome.
BER...	M.	63/67	76.03324	/245	Forme tremblante sans doute post-encéphalitique puis complète, rebelle à la Dopa (Shy-Drager ?)
BUR...	F.	35/36	76.04410	/246	Forme tremblante juvénile récidivante puis complétée rebelle à la Dopa.
SAB...	F.	66/68	76.05030	/248	Forme tremblante par accès hypomaniaque, rebelle puis complétée.
NEA...	F.	15/18	76.05705	/259	Forme juvénile après hépatite (Wilson ?) avec régression hystérique cédant grâce à la chirurgie
BOI...	F.	52/52	75.08081	/198b	Forme tremblante rapidement complétée, légèrement améliorée par la Dopa.
GAR...	F.	44/50	73.03027	/226	Forme tremblante puis complète sur syndrome dépressif puis confusionnel
GAR...	M.	37/64	75.05669	/231b	Forme tremblante complétée, récidivante après stéréotaxie, rebelle à la Dopa et au TRY.
FAU...	M.	48/50	76.00242	/235	Forme tremblante complétée régressive sous TRY après intolérance à la Dopa.
CAR...	M.	37/37	76.00753	/236	Forme tremblante post-traumatique réactivée lors d'un épisode dépressif.
BLA...	M.	58/63	75.11049	/256	Forme tremblante complétée lors d'une dépression aggravée sous Dopa et 5-HTP, améliorée sous TRY

Moyenne des 11 tests simplifiés et des 6 dosages de base
+ S.E.M.
t (2,15) ou (2,26) et (2,98) ou (3,25)
* * * * * *

Moyenne des 23 tests ou des 18 résultats
+ S.E.M.
t (2,056) ou (2,080) et (2,779) ou (2,831)
* * * * * *

MALADIE DE PARKINSON EN GENERAL

PROB.	HVA AV	HVA AP	%Théor.	Δ HVA	%Théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	%Théor.	Δ 5HIAA	%Théor.	Δ HVA/ Δ 5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
Vic 18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
9,6	35	107	92,0%	72	97,5%	9	67	101,6%	58	157,6%	1,241	1,597
9,4	40	48	41,7%	8	11,0%	19	26	40,2%	7	19,7%	1,143	1,846
12,3	16	47	36,0%	31	35,3%	32	47	55,7%	15	28,3%	2,066	1,000
12,1	18	126	97,2%	108	124,6%	19	92	110,8%	73	140,8%	1,479	1,370
22,1	29	189	103,3%	160	78,3%	24	190	125,4%	166	148,2%	0,964	0,995
10,0	10	77	65,0%	67	88,3%	22	60	87,3%	38	96,9%	1,763	1,283
17,6	45	118	74,3%	73	63,5%	35	78	64,6%	43	50,6%	1,698	1,513
25,4	30	64	31,9%	34	21,9%	67	91	52,3%	24	18,2%	1,412	0,703
11,5	10	127	100,5%	117	140,0%	58	226	286,2%	168	348,3%	0,696	0,562
13,4	9	64	46,9%	55	58,9%	65	120	130,5%	55	92,2%	1,000	0,533
24,0	23	201	104,1%	178	120,5%	32	213	129,5%	181	146,6%	0,983	0,944
5,9	10	128	132,5%	118	215,0%	23	98	241,0%	75	516,6%	1,573	1,306
14,4	22,9	108,0	77,1%	85,1	87,9%	33,7	109,0	118,7%	75,2	147,0%	1,131	0,991
±1,8	±3,3	±14,7	±9,4%	±15,0	±17,4%	±5,5	±19,0	±21,7%	±17,8	±42,5%	±0,131	±0,128
1,02	3,35	2,16		1,36		1,42	0,15		0,58		0,99	2,18
N.S.	**	*		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	*
				0,54					0,59			
				N.S.					N.S.			
20,2		81	46,5%				88	62,6%				0,920
7,2		105	101,5%				70	141,3%				1,500
16,2		56	36,5%				53	46,6%				1,057
11,2		70	56,1%				33	42,9%				2,121
11,3		51	40,7%				30	38,7%				1,700
?		119	?				78	?				1,526
17,8		23	14,4%				89	72,9%				0,258
20,3		14	8,1%				102	73,3%				0,137
20,9		110	62,6%				113	78,3%				0,973
10,3		103	85,8%				142	200,7%				0,725
19,8		118	69,2%				332	224,6%				0,356
	48					28						
	52					75						
	11					34						
	15					21						
	20					25						
	22					27						
15,6	26,3	77,3	52,1%	(51,0)		35,0	102,7	98,2%	(67,7)		(0,753)	0,752
±1,6	±7,7	±11,3	±9,3%			±8,2	±25,2	±20,9%				±0,211
0,76	1,85	3,67		1,70		1,48	0,28		0,96			2,20
N.S.	N.S.	**		N.S.		N.S.	N.S.					*
15,0	24,0	93,3	65,8%	(69,3)		34,2	106,0	109,4%	(71,8)		(0,965)	0,880
±1,2	±3,4	±9,7	±7,0%	15,8		±4,5	±15,0	±15,1%	±17,9		±0,160	±0,120
1,05	2,97	3,16		1,84		1,51	0,24		0,69		1,45	2,29
N.S.	**	**		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	*
				1,39					1,01			
				N.S.					N.S.			

c) L'augmentation réalisée par le blocage des processus de réabsorption active de l'HVA du LCR n'est, par contre, pas diminuée de façon significative, au test de Student, malgré une moyenne de 85,1 ng/ml contre 125 chez les témoins, soit une baisse de 1/3 environ.

L'extrapolation réalisée sur l'ensemble des 29 tests amène à un taux de renouvellement de 69,3 ng/ml soit à peu près 56% de la normale.

En pourcentage des valeurs théoriques, la moyenne des 12 tests complets se situe vers 88%.

d) Ainsi les résultats concernant l'HVA dans le groupe des maladies de Parkinson, fait apparaître :

- un taux de base nettement et significativement abaissé ;
- paradoxalement, le taux d'"HVA après" et l'augmentation d'HVA n'atteignent pas le même niveau de significativité ; quoiqu'ils soient abaissés par rapport aux témoins ; on peut noter que les taux de Probénécide trouvés dans le LCR sont faibles (15 ng/ml pour 18,3 chez les témoins) et malgré l'extrapolation en fonction de ces taux de Probénécide, ce facteur constitue peut être une cause d'erreur.

2) Résultats concernant le 5-HIAA

a) Les taux de base sont remarquablement identiques dans les 3 populations (tests complets, simplifiés et taux de base seuls), se situant autour de 34 ng/ml ce qui n'est pas significativement différent des 21 ng/ml trouvés chez les 5 témoins, résultat qui reste sujet à caution, puisque B. RENAUD obtient chez ses 86 malades "témoins", une moyenne de 35,6 ng/ml (cf. discussion des valeurs témoins).

b) Les taux après Probénécide se situent à la valeur de 109 ng/ml, contre 114 chez les 5 témoins et 115,6 chez les 86 sujets pathologiques de référence.

Le pourcentage moyen des valeurs théoriques gravite autour de 110%, ce que nous interprétons également en fonction du faible taux moyen du Probénécide.

c) L'augmentation réalisée par le blocage des processus de réabsorption active de l'HVA du LCR n'est, par contre, pas diminuée de façon significative, au test de Student, malgré une moyenne de 85,1 ng/ml contre 125 chez les témoins, soit une baisse de 1/3 environ.

L'extrapolation réalisée sur l'ensemble des 29 tests amène à un taux de renouvellement de 69,3 ng/ml soit à peu près 56% de la normale.

En pourcentage des valeurs théoriques, la moyenne des 12 tests complets se situe vers 88%.

d) Ainsi les résultats concernant l'HVA dans le groupe des maladies de Parkinson, fait apparaître :

- un taux de base nettement et significativement abaissé ;
- paradoxalement, le taux d'"HVA après" et l'augmentation d'HVA n'atteignent pas le même niveau de significativité ; quoiqu'ils soient abaissés par rapport aux témoins ; on peut noter que les taux de Probénécide trouvés dans le LCR sont faibles (15 ng/ml pour 18,3 chez les témoins) et malgré l'extrapolation en fonction de ces taux de Probénécide, ce facteur constitue peut être une cause d'erreur.

2) Résultats concernant le 5-HIAA

a) Les taux de base sont remarquablement identiques dans les 3 populations (tests complets, simplifiés et taux de base seuls), se situant autour de 34 ng/ml ce qui n'est pas significativement différent des 21 ng/ml trouvés chez les 5 témoins, résultat qui reste sujet à caution, puisque B. RENAUD obtient chez ses 86 malades "témoins", une moyenne de 35,6 ng/ml (cf. discussion des valeurs témoins).

b) Les taux après Probénécide se situent à la valeur de 109 ng/ml, contre 114 chez les 5 témoins et 115,6 chez les 86 sujets pathologiques de référence.

Le pourcentage moyen des valeurs théoriques gravite autour de 110%, ce que nous interprétons également en fonction du faible taux moyen du Probénécide.

c) L'augmentation moyenne est de 75,2 ng/ml pour l'ensemble des résultats, ce qui n'est guère différent des 93 ng/ml des 5 témoins et des 80,6 ng/ml des 86 tests-témoins ; la moyenne des pourcentages s'élève à 147% ; surtout à cause d'un test à très faible taux de Probénécide (5,9 µg/ml), qui introduit une grande variance.

d) Ainsi, globalement, les taux obtenus pour le 5-HIAA ne nous paraissent pas très différents de ceux de nos 2 groupes témoins.

3) L'évaluation du rapport du "turn-over" des 2 métabolites traduit également l'atteinte prépondérante sinon exclusive du système dopaminergique, puisque le rapport des augmentations est de 1,133 contre 1,344 chez les 5 témoins, et 1,373 chez les 86 sujets de référence ;

4) Le calcul du rapport des taux des catabolites après Probénécide montre une diminution significative au coefficient $p < 0,05$ dans les 3 lots de parkinsoniens avec des chiffres respectifs de 0,991, 0,752 et 0,880 contre 1,509 chez les 5 témoins et 1,337 dans le groupe de référence.

5) Il faut souligner ici encore l'effondrement du taux basal de l'HVA, qui retentit sur le calcul de la "balance de base", c'est-à-dire le rapport des taux de base des 2 catabolites, puisqu'il donne des chiffres respectifs de 0,679, 0,751 et 0,702 dans les 3 groupes de parkinsoniens, contre 2,238 chez les 5 témoins.

A-3 - ETUDE EN FONCTION DU TABLEAU SEMIOLOGIQUE

Nous retrouvons ici les mêmes malades regroupés en fonction des formes symptomatiques :

1) Les formes tremblantes (tableau)

Elles regroupent 2 tests complets, 5 tests simplifiés et 4 dosages de base.

a) l'HVA présente des taux moyens avant et après Probénécide abaissés de façon significative au coefficient de probabilité $p < 0,05$ pour des chiffres de 23,2 et 87 ng/ml ; ce dernier chiffre représente 65% des valeurs théoriques ;

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE
ESC...	F.	39/41	72.07148 /06	Forme juvénile tremblante après traumatisme psychologique professionnel familial, avec maladresse des gestes volontaires ou précis de la main droite ; régression sous Artane puis petit syndrome pyramidal, rigidité spastique du poignet ; améliorée par la Dopa.
CAS...	M.	20/52	72.02957 /14	Tremblement majeur juvénile, probablement post-encéphalitique , atteignant le côté gauche au repos, aux mouvements et dans les attitudes dystasiques ; rigidité très discrète puis diffusion du tremblement ; gestes et paroles explosifs ; troubles psychiques avec fugues puis retour volontaire en milieu psychiatrique, idées d'autolyse ; tremblement rebelle, réactivé lors des contrariétés.

Moyenne des 2 tests

± S.E.M.

t (2,57)

*

BUR...	F.	35/36	76.04410 /246	Forme juvénile tremblante des Membres Supérieurs puis localisée à gauche pendant 1 mois, avec irritabilité et insomnie ; rechute à la main gauche et au MID lors d'un second épisode grippal calmée par la marche et le repos complet ; petite raideur,salivation ; petite amélioration subjective par Amantadine - Lepticur puis échec de la Dopa.
COS...	M.	30/64	76.00920 /218	Forme juvénile tremblante jugulée par Kémadrine réactivée à 60 ans, de façon permanente (repos, attitude intention) avec troubles de la parole ; régression transitoire sous la Dopa puis intolérance ; rémission labile lors de l'essai du TRY,
ROM...	M.	47/52	75.10193 /221	Forme tremblante de repos et d'attitude du MSD puis hypokinésie et raideur modérées rebelle à Dopa - Ponalide - TRY puis régression sous Artane et disparition par adjonction de Bromocriptine.
ROM...	M.	62/66	76.00111 /222	Forme tremblante du MSG aggravée par les contrariétés et les émotions ; régression transitoire sous Dopa et Amantadine, avec mouvements hémiballiques puis agitation choréïque de tout le côté gauche par surdosage en Dopa, résistant à la Bromocriptine.
MOI...	F.	68/70	75.04559 /227	Forme tremblante au repos du côté gauche, sur terrain anxieux, dépressif et phobique ; bradykinésie, maladresse, raideur minime, dysphonie, asthénie ; récidive de dépression, transfert en clinique ; améliorations labiles par Dopa puis TRY.
GAR...	F.	44/50	73.03027 /226	Dépression et petit syndrome confusionnel puis tremblement du côté gauche et petite raideur ; extension à tout le corps et impotence malgré Artane puis Dopa, avec agitation psychique et dyskinésie Bucco-faciale ; grosse détérioration psycho M. tremblement généralisé majeur dès le sevrage en TRY.
FAU...	M.	48/50	76.00242 /235	Syndrome malformatif de type cérébelleux - dépression, tremblement de repos à D, TRY ⊕
Frère parkinsonien † 56 ans				
CAR...	M.	37/37	76.00753 /236	Forme tremblante du côté droit - discrète raideur à gauche ; intolérance à la Dopa - TRY. ⊕
GAR...	M.	37/64	75.05669 /231 b	Forme tremblante du MSG ; stéréotaxie puis récidive diffuse rebelle à Dopa et TRY. Forte détérioration psychométrique.

Moyenne des 9 résultats

± S.E.M.

t (2,37) ou (2,3I)

* *

Moyenne des II résultats

± S.E.M.

t (2,26) ou (2,23)

* *

FORME TREMBLANTE

de la MALADIE de PARKINSON.

Nle PROB.	HVA AV	HVA AP	%théor.	ΔHVA	%théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	%théor	Δ 5HIAA	%théor.	ΔHVA/ 5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
9,6	35	107	92,0%	72	97,5%	9	67	101,6%	58	157,6%	1,241	1,597
12,3	16	47	36,0%	31	35,3%	32	47	55,7%	15	28,3%	2,066	1,000
10,9	25,5	77,0	64,0%	51,5	66,4%	20,5	57	78,6%	36,5	92,9%	1,411	1,351
±2,4	±9,5	±30,0	±28,0%	±20,5	±31,1%	±11,5	±10,0	±22,9%	±21,5	±64,6%	±0,478	±0,303
0,84 N.S.	1,50 N.S.	1,80 N.S.		1,53 N.S.		0,06 N.S.	1,77 N.S.		0,65 N.S.		0,22 N.S.	0,43 N.S.
				0,06 N.S.					0,21 N.S.			
20,9		110	62,6%				113	78,9%				0,973
7,2		105	101,5%				70	141,3%				1,500
11,2		70	56,1%				33	42,9%				2,121
11,3		51	40,7%				30	38,7%				1,700
?		119					78					1,526
	52					75						
	15					21						
	10					29						
	11					34						
12,6	22,0	91,0	65,2%	(69,0)		38,7	64,8	75,4%	(26,1)		(2,644)	1,404
±2,9	±10,0	±13,0	±12,9%			±12,4	±17,0	±23,7%				±0,201
1,07 N.S.	1,97 N.S.	2,48 *		0,04 N.S.		1,56 N.S.	1,93 N.S.		0,33 N.S.			0,37 N.S.
12,1	23,2	87,0	64,8%	(63,8)		32,7	62,7	76,5%	(29,9)		(2,134)	1,390
±1,9	±6,9	±11,4	±10,9%	±23,9		±9,2	±10,9	±16,6%	±22,5		±0,633	±0,157
1,49 N.S.	2,28 *	3,00 *		1,26 N.S.		1,11 N.S.	2,51 *		1,78 N.S.		2,37 N.S.	0,47 N.S.
				0,06 N.S.					0,38 N.S.			

le taux de renouvellement est abaissé mais de façon non significative bien que se situant au même pourcentage théorique.

b) Le 5-HIAA présente des taux de base très dispersés (de 9 à 75 ng/ml), mais des valeurs moyennes normales ; par contre, le taux obtenu après Probénécide est abaissé de façon significative (*) avec une moyenne de 62,6 ng/ml sur 7 tests soit un pourcentage théorique de 76,5% ; l'augmentation réalisée est faible (30 ng/ml) mais non significative.

c) Le rapport des augmentations des 2 catabolites est plus élevé que dans le groupe global des Parkinson : 1,411 contre 0,991 ; ceci résulte essentiellement d'une chute du renouvellement du 5-HIAA dans les formes tremblantes.

d) Par contre, le rapport des dosages de la 2ème P.L. est sensiblement normal.

e) *Deux conclusions nous paraissent importantes dans ce groupe :*

- d'une part l'implication du système sérotoninergique dans cette forme de maladie, à la différence des formes akinéto-hypertoniques par exemple ; cette donnée constitue un argument biologique à l'efficacité parfois constatée du TRYPTOPHANNE (TRY) sur ces formes tremblantes (CHAZOT et SCHOTT, publication en cours).

- d'autre part, dans ce groupe, malheureusement restreint, seul le faible taux du Probénécide (12,1 µg) fait apparaître le 5-HIAA significativement abaissé.

2) Les formes akinéto-hypertoniques (tableau)

L'intrication et l'association fréquente des 2 symptomes justifient ce mode de regroupement en opposition aux formes essentiellement trémulantes ; c'est donc 7 tests complets que nous avons étudié sous cette rubrique.

a) L'HVA : son taux de base apparaît très diminué comme dans les autres formes de Parkinson, avec un chiffre de 20 ng/ml, réalisant une différence significative avec les témoins au taux $p < 0,01$ (* *)

Par contre, la moyenne après Probénécide est moins effondrée que dans la forme tremblante par exemple (128 contre 87 ng/ml) ; l'augmentation réalisée

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE
SKA...	F.	34/35	72.06675 /13	Forme akinéto-hypertonique juvénile rebelle sur mutisme et psychose hallucinatoire.
MAZ...	M.	35/35	73.01934 /17	Forme akinéto-hypertonique juvénile sur dépression, jugulée par la Dopa, puis fasciculations et mouvements athétosiques des membres et du tronc avec troubles de l'équilibre et de la parole - HSSP (hypersomnie en Sommeil Paradoxal).
MOR...	M.	27/27	73.06103 /57	Forme akinéto-hypertonique juvénile après surmenage intellectuel et dépression, amélioré par Dopa - Amantadine - Artane.
JIG...	M.	53/68	75.08803 /176	Forme hypertonique surtout axiale après syndrome dépressif chronique, avec asthénie, adynamie et chutes en arrière ; atteinte des fonctions supérieures avec détérioration évidente, troubles sphinctériens, difficultés à l'élévation du regard, cauchemars avec hallucinations délirantes soudaines ; hyposomnie sans SP ; atrophie cérébrale mixte à la PE et tracé ralenti sur l'EEG. Amélioration transitoire par Amantadine et Akinophile ; Dopa mal tolérée ; régression par Prostigmine.
MAZ...	M.	42/43	76.05109 /249	Forme hypertonique segmentaire puis axiale après amélioration transitoire par la Dopa, puis akinésie du MSG ; apparitions de mouvements involontaires incoercibles du poignet pu de l'hémi-corps D ; régression partielle et inconstante sous Parlodel.
SOL...	M.	57/58	76.08461 /264	Forme akinéto-hypertonique avec asthénie, dépression chronique, troubles de la marche et de l'élocution, puis hallucinations auditives à thèmes persécutoires, après essai du TRY et confusion mentale par essai de Bromocriptine ; ralentissement permanent temporo-occipit G sur l'EEG.
GAU...	M.	41/42	76.11478 /273	Forme akinéto-hypertonique du côté droit sur terrain dépressif chronique, sensible à l'Artane mais au prix de lipothymies intenses, avec troubles sphinctériens vésicaux majeure parésie faciale D, Syndrome de Claude-Bernard-Horner ; régression sous Bromocriptine, sauf l'akinésie du MSD ; rémission subjective par Dopa - Anafranil mais rigidité du MSD et de la nuque.

Moyenne des 7 tests

± S.E.M.
t (2,23)
*

FORME AKINETO-HYPERTONIQUE

DE LA MALADIE DE PARKINSON

PROB.	HVA AV	HVA AP	%théor.	Δ HVA	%théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	%théor.	Δ 5HIAA	% Théor.	Δ HVA/ Δ 5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
Nle 18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
9,4	40	48	41,7%	8	11,0%	19	26	40,2%	7	19,7%	1,143	1,846
12,1	18	126	97,2%	108	124,6%	19	92	110,8%	73	140,8%	1,479	1,370
22,1	29	189	103,3%	160	78,3%	24	190	125,4%	166	148,2%	0,964	0,995
10,0	10	77	65,0%	67	88,3%	22	60	87,3%	38	96,9%	1,763	1,283
11,5	10	127	100,5%	117	140,0%	58	226	286,2%	168	348,3%	0,696	0,562
24,0	23	201	104,1%	178	120,5%	32	213	129,5%	181	146,6%	0,983	0,944
5,9	10	128	132,5%	118	215,0%	23	98	241,0%	75	516,6%	1,573	1,306
13,6	20,0	128,0	92,0%	108,0	111,1%	28,1	129,3	145,8%	101,1	202,4%	1,068	0,990
±2,6	±4,3	±20,7	±11,2%	±21,5	±23,4%	± 5,2	±30,3	±32,8%	±24,3	±64,4%	±0,159	±0,172
1,05	3,20	1,25		0,47		1,06	0,39		0,24		1,32	1,96
N.S.	*	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
				0,35					0,78			
				N.S.					N.S.			

est proche de la normale avec des valeurs individuelles très dispersées ; d'ailleurs les pourcentages des valeurs théoriques sont voisins de 100%.

b) le 5-HIAA : ses taux de base, d'accumulation et de renouvellement sont normaux ou même augmentés, avec des pourcentages des valeurs théoriques élevés, ou cause notamment d'un test où le taux du Probénécide est particulièrement bas.

c) Les rapports des augmentations et des dosages après Probénécide sont bas, ce qui traduit l'atteinte préférentielle de l'HVA de base dans cette forme.

d) *En somme, dans les formes akinéto-hypertoniques, l'atteinte concerne d'un point de vue neuro-chimique, uniquement le système dopaminergique.*

Dans ce groupe, à la différence de la forme tremblante, les chiffres les plus significatifs sont ceux du dosage basal, alors que la montée de l'HVA sous Probénécide est sub-normale. Il faut noter que parmi ce lot de malades, plusieurs sont des formes juvéniles, ce qui a également une incidence, comme nous le verrons dans un prochain paragraphe.

3) Les formes d'emblée ou rapidement complètes : (tableau)

Sous cette rubrique nous avons groupé 3 tests complets, 8 tests simplifiés et 5 dosages de base ; il s'agit de maladies de Parkinson où les 3 éléments séméiologiques - akinésie, hypertonie et tremblement - sont assez également répartis, ce qui pourra nous servir de groupe témoin par rapport aux groupes précédents.

a) L'HVA : son taux de base est significativement abaissé au coefficient de probabilité $p < 0,05$ en ce qui concerne les 5 dosages isolés et l'ensemble des 8 résultats ; son taux après Probénécide est diminué de façon significative avec $p < 0,01$ en ce qui concerne les 8 tests simplifiés et les 11 résultats, avec un pourcentage des valeurs théoriques voisin de 50% ; l'augmentation réalisée est très faible également, de l'ordre de 50% à peine, mais ce résultat n'est pas significatif sur 3 données seulement.

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE
ESC...	F.	39/41	72.07148 /06	Forme juvénile tremblante sensible à l'Artane puis tableau complété par hypertonie spastique du poignet notamment, et bradykinésie ; amélioration par la Dopa.
CHA...	M.	48/50	75.05665 /191	Syndrome parkinsonien typique et diffus, touche probablement dépressive avec algies diffuses, rebelle aux antiparkinsoniens, avec anxiolytiques et surtout à la Dopa, puis régression sous l'effet des seuls anxiolytiques et du retour en Afrique du Nord.
DES...	M.	24/24	76.07100 /260	Hémiparkinson juvénile révélé par des troubles psychiques (aspect d'hébéphrénocatatonie et internement psychiatrique), avec une détérioration psychométrique très importante et un tracé EEG ralenti en permanence ; régression par Dopa.

Moyenne des 3 tests

± S.E.M.

t (2,45)
*

ROU...	F.	61/66	75.11827 /217	Syndrome parkinsonien progressif révélé par tremblement et bradykinésie du MID puis diffus avec hypertonie ; échec de la Dopa et du TRY ; astasie-abasie trépidante malgré Lepticur et Atrium ; amélioration sous Bromocriptine et Amantadine.
COS...	M	30/64	76.00920 /218	Forme juvénile tremblante réactivée vers 60 ans malgré la kémadrine, avec akinésie discrète et supprimée par la Dopa, et discrète rigidité segementaire ; rémission obtenue peu après une cure intensive de TRY qui avait exacerbé le tremblement (troubles digestifs).
BUT...	M.	37/38	76.00152 /219	Forme juvénile tremblante sur terrain dépressif et malformatif, avec signes d' atteinte de la corne antérieure ; tableau complet rebelle ; succès de la thalamotomie.
ROM...	M.	47/52	75.10193 /221	Forme unilatérale tremblante puis hypertonique et akinésie faciale ; échec de la Dopa puis rémission par adjonction d'Artane et de Bromocriptine.
MOI...	F.	78/70	75.04559 /227	Forme tremblante unilatérale sur terrain dépressif et phobique avec bradykinésie, rigidité discrète, asthénie croissante et dysphonie ; régressions transitoires par Dopa et TRY.
COL...	F.	45/46	75.07137 /237	Forme tremblante unilatérale puis complète rebelle à la Dopa développée après la mise en place d'une valve de Holter après ablation d'un méningiome du 1/3 ant. de la faux ; sommeil riche en SP.
BUR...	F.	35/36	76.04410 /246	Forme juvénile tremblante récidivante avec hypertonie posturale et erakinésie, rebelle à la Dopa ; régression subjective labile par Lepticur.
BOI...	F.	52/52	75.08081 /198b	Hémiparkinson tremblant rapidement complété avec faciès et rire wilsoniens, euphorie frontale, mise à la Dopa, efficace sur le tremblement.
GAR...	M.	37/64	75.05669 /231b	Forme unilatérale tremblante puis complète, récidivant 4 ans après stéréotaxie ; échec de la Dopa et TRY. Grosse détérioration mentale ; ondes lentes temporales gauches sur l'EEG.
FAU...	M.	48/50	76.00242 /235	Forme tremblante puis hypertonique homolatérale sur atteinte spino cérébelleuse de la corne antérieure, et intolérance à la Dopa ; régression sous TRY.
CAR...	M.	36/37	76.00753 /236	Forme juvénile tremblante unilatérale rebelle à Atrium, avec hypertonie controlatérale et akinésie segmentaire, rémission obtenue par le TRY.
BLA...	M.	58/63	75.11049 /256	Forme unilatérale tremblante jugulée par l'Artane aggravée et complétée lors d'un épisode dépressif, aggravation par Dopa et HEP ; régression sous TRY.

Moyenne des 13 tests

± S.E.M.

t (2,37) ou (2,23) ou (2,20)
* * *

Moyenne des 16 tests

± S.E.M.

t (2,23) ou (2,16) ou (2,15)
(3,17) (3,01) (2,98)
* * *

MALADIE DE PARKINSON

akinéto hypertonique et tremblante.

PROB.	HVA AV	HVA AP	% Théor.	ΔHVA	% Théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	% Théor.	Δ5HIAA	% Théor.	Δ HVA / Δ5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
9,6	35	107	92,0%	72	97,5%	9	67	101,6%	58	157,6%	1,241	1,597
17,6	45	118	74,3%	73	63,5%	35	78	64,6%	43	50,6%	1,698	1,513
13,4	9	64	46,9%	55	58,9%	65	120	130,5%	55	92,2%	1,000	0,533
13,5	29,7	96,3	71,1%	66,7	73,3%	36,3	88,3	98,9%	52,0	100,1%	1,282	1,091
±2,3	±10,7	±16,5	±13,1%	±5,8	±12,2%	±16,2	±16,1	±19,1%	±4,6	±31,1%	±0,206	±0,352
0,86	1,31	1,81		1,55		1,23	0,92		1,53		0,22	1,13
N.S.	N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
				0,12					0,03			
				N.S.					N.S.			
20,5		81	46,5%				88	62,6%				0,926
7,2		105	101,5%				70	141,3%				1,500
16,6		56	36,5%				53	46,6%				1,057
11,2		70	56,1%				33	42,9%				2,121
?		119					78					1,526
17,8		23	14,4 %				89	72,9%				9,258
20,9		110	62,6%				113	78,3%				0,973
	48					28						
	11					34						
	15					21						
	10					25						
	22					27						
16,4	21,2	72,2	46,5%	(51,0)		27,0	78,25	74,0%	(51,5)		(0,990)	0,923
±2,0	±7,0	±13,9	±11,9%			±2,1	±9,2	±12,3%				±0,239
0,48	2,42	3,42				1,63	1,84					1,69
N.S.	* *	* *				N.S.	N.S.					N.S.
				1,33					1,16			
				N.S.					N.S.			
15,5	24,4	78,8	53,9%	(54,4)		30,5	81	81,5%	(50,1)		(1,086)	0,970
±1,5	+5,7	+11,2	+9,6%			+5,7	+7,7	+10,5%				+0,191
0,80	2,37	3,63				1,23	1,95					1,71
N.S.	*	* *				N.S.	N.S.					N.S.
				1,02					0,75			
				N.S.					N.S.			

b) Le 5-HIAA : son taux de base varie autour de 30 ng/ml ; sous Probénécide, il s'avère légèrement abaissé, mais il est normal en pourcentage des valeurs théoriques des 3 tests complets et diminué de 20% seulement sur l'ensemble de l'effectif.

L'augmentation paraît abaissée en valeur absolue, avec 50 ng/ml mais correspondant à 100% des valeurs théoriques des complets.

c) Le rapport des taux des catabolites (augmentation et surtout 2e PL) montre le déficit prédominant de l'HVA, sans que toutefois la différence soit significative avec les témoins.
Le rapport des taux de base est également démonstratif à cet égard (0,80 contre 2,24).

d) *On retrouve dans ces maladies de Parkinson "complets" le profil global défini plus haut, avec l'HVA basal et sous Probénécide significativement bas ; de même il ressort peu de différence avec la forme akinéto-hypertonique ; seule la forme tremblante semble s'individualiser jusqu'ici.*

A-4 - EN FONCTION DE LA FORME ETIOLOGIQUE

1) Les formes post-encéphalitiques : (tableau)

Nous n'en avons trouvé que 3, dont un test simplifié ; l'atteinte virale probable s'étant toujours produite durant l'enfance ou l'adolescence, et le syndrome parkinsonien ne s'étant révélé que vers l'âge de 20 ans une fois, à la soixantaine dans les autres cas.

a) Pour l'HVA : on trouve un taux basal du même ordre que dans les formes idiopathiques (23 ng/ml) ; après Probénécide, il n'est que de 42 ng/ml sur l'ensemble des 3 résultats, ce qui est significativement bas ($p < 0,05$) par rapport aux témoins, avec des pourcentages de l'ordre de 30%.
L'augmentation est également très faible, inférieure à 20 ng pour l'ensemble de la série.

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE
CAS...	M.	20/52	72.02957 /14	Encéphalite probable dans l'adolescence suivie d'un tremblement majeur, au repos, persistant lors des mouvements, augmenté dans les attitudes dystasiques par les contrariétés et par la concentration intellectuelle; recrudescence récente avec rigidité discrète, akinésie minime, faiblesse du tonus musculaire avec gestes brusques, dysarthrie le rendant incompréhensible ; détérioration mentale, fugues et idées d'antolyse en milieu psychiatrique, perte de l'autonomie ; amélioration très modérée par Artane, Kémadrine, Atrium, Amantadine, Disipal ou Dogmatil, puis par la Dopa.
FRA...	M.	60/61	75.10184 /211	Grippe espagnole à 5 ans avec complications oculaires ; apparition vers 60 ans d'un tremblement parkinsonien du côté droit, d'une lenteur des gestes avec perte du ballant des bras à la marche, puis signe de la roue dentée ; ptosis bilatéral, photophobie et paralysie de l'élévation volontaire et automatique du regard, ainsi que la convergence ; abolition du réflexe nauséeux ; signes de Babinski et de Hoffmann bilatéraux ; augmentation des réflexes de la ligne médiane avec nasopalpébral inépuisable ; apparition de mouvements choréiformes sous Dopa et Artane, avec vertiges en station debout, mais petite régression du tremblement. Pas de détérioration mentale ou psychométrie ; EEG d'aspect normal malgré une activité rapide (20 c/s) d'origine médicamenteuse probable ; hyposomnie à peu près harmonieuse, mais avec des cycles courts et à l'emporte-pièce, séparés par de longs éveils.

Moyenne des 2 tests

± S.E.M.

t (2,57)

*

BER...	M.	63/67	76.03324 /245	Encéphalite léthargique à 15 ans avec hypersomnie pendant 1 mois, puis tendance à la somnolence pendant 10 ans. Tremblement de repos, surtout à droite vers la soixantaine, avec petite hypertonie et discrète akinésie bilatérales, faciès figé, voix monotone ; paralysie de l'élévation du regard et de la convergence ; gêne à l'abaissement ; absence du réflexe pupillaire ; ischémie cérébrale postérieure réalisant une cécité corticale pendant 15 minutes ; Echec de la Dopa - Hypotension artérielle orthostatique.

Moyenne des 3 tests

± S.E.M.

t (2,45)

*

SYNDROME PARKINSONIEN POST-ENCEPHALITIQUE

PROB.	HVA AV	HVA AP	% Théor.	Δ HVA	% Théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	% Théor.	Δ 5HIAA	% Théor.	Δ HVA/ Δ5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
12,3	16	47	36,0%	31	35,3%	32	47	55,7%	15	28,3%	2,066	1,000
25,4	30	64	31,9%	34	21,9%	67	91	52,3%	24	18,2%	1,412	0,703
18,8	23,0	55,5	33,9%	32,5	28,6%	49,5	69	54,0%	19,5	23,2%	1,805	0,804
±6,5	±7	±8,5	±2,0%	±1,5	±6,7%	±17,5	±22	± 1,7%	±4,5	±5,0%	±0,330	±0,156
0,07 N.S.	1,73 N.S.	0,60 N.S.		1,97 N.S.		2,71 *	1,33 N.S.		2,10 N.S.		1,90 N.S.	1,59 N.S.
				0,76 N.S.					5,77 N.S.			
20,3		14	8,1%				102	73,3%				0,137
–		–					–					
0,21 N.S.		2,15 N.S.		5,88 N.S.			0,26 N.S.		12,82 *			2,80 N.S.
19,3	(23,0)	41,7	25,3%	(18,7)		(49,5)	80	60,4%	(30,5)		(0,610)	0,521
±2,5		±14,7	±8,7%				±29,1	±6,5%				±0,261
0,18 N.S.		3,15 *		2,66 N.S.			1,02 N.S.		4,04 *			3,01 *

b) Pour le 5-HIAA : On trouve un taux de base augmenté de façon significative ($p < 0,05$) par rapport aux 5 témoins ; après Probénécide, il ne s'élève que de 60% de la normale théorique, réalisant donc une augmentation très abaissée (20 à 30 ng/ml).

c) Les rapports des taux obtenus après Probénécide se trouvent globalement abaissés.

d) *Au total, le Parkinson post-encéphalitique se caractérise, sur 3 observations, il est vrai, par une baisse des renouvellements de l'HVA et du 5-HIAA sous Probénécide plus importante que dans la maladie idiopathique ; quant au turn-over des 2 catabolites, il est très significativement abaissé (*) dans la forme post-encéphalitique par rapport à la forme classique complète.*
Dans ce groupe, seul le test fonctionnel fait donc apparaître cette différence.
Il est difficile d'interpréter sur un si petit nombre de cas le fait que le 5-HIAA basal soit plutôt haut et qu'il ne "monte" pas sous Probénécide, mais on est enclin à l'attribuer davantage à la durée d'évolution de la maladie plutôt qu'à sa nature différente ; nous verrons ultérieurement que la mauvaise montée des catabolites sous Probénécide semble le fait des maladies évoluées ou extensives.

2) Les formes juvéniles et peu évoluées (tableau)

Il s'agit de sujets atteints par la maladie avant l'âge de 42 ans, chez lesquels l'évolution n'excède pas 3 ans ; ces critères chiffrés arbitraires nous ont d'isoler un groupe de 11 malades (7 tests complets, 3 tests simplifiés et 1 dosage de base).

a) Pour l'HVA : le taux de base est abaissé de façon significative ($p < 0,05$) avec 21,6 ng/ml, et même au coefficient de probabilité $p < 0,01$ avec les 8 dosages ; après Probénécide, le taux reste bas (112,7 ng/ml), mais ne devient significatif (*) que grâce aux 3 tests simplifiés avec une moyenne de 107,3 ng/ml ; quant au pourcentage moyen des valeurs théoriques, il n'est abaissé que de 12 et 22% de celles-ci.

L'augmentation réalisée paraît également réduite (90 ng contre 125 chez les témoins), mais devient normale en rapport aux valeurs théoriques en

RESUME CLINIQUE

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST	
ESC...	F.	39/41	72.07148 /06	Maladie de Parkinson juvénile tremblante puis complète
SKA...	F.	35/35	72.06675 /13	Maladie de Parkinson juvénile akinéto-hypertonique puis complète ; psychose hallucinatoire après 8 mois de rémission complète sous Artane.
MAZ...	M.	34/35	73.01934 /17	Maladie de Parkinson juvénile akinéto-hypertonique et dépression, puis syndrome choréïque.
MOR...	M.	27/27	73.06103 /57	Maladie de Parkinson juvénile akinéto-hypertonique ; rémission rapide.
MAZ...	M.	42/43	76.05109 /249	Forme juvénile hypertonique sur terrain dépressif phobique complétée puis agitation nocturne et mouvements anormaux prédominants.
DES...	M.	24/24	76.07100 /260	Hémi Parkinson juvénile avec troubles psychiques initiaux ; amélioré par la Dopa.
GAU...	M.	40/41	76.11478 /273	Forme juvénile akinéto-hypertonique sur terrain dépressif avec troubles sphinctériens.

Moyenne des 7 tests

± S.E.M.

t (2,23)
*

BUT...	M.	37/38	76.00152 /219	Forme juvénile tremblante puis complète sur terrain dépressif - atteinte de la corne antérieure - pieds creux - succès de la thalamotomie après échec de la Dopa.
BUR...	F.	35/36	76.04410 /246	Forme juvénile tremblante au décours d'épisodes grippaux, rebelle, puis petite hypertonie.
NEA...	F.	15/18	76.05705 /259	Syndrome strié juvénile progressif rebelle sur hépatite (dégénérescence de Wilson ?)
CAR...	M.	36/37	76.00753 /236	Forme juvénile tremblante sensible au Tryptophanne - petite hypertonie.

Moyenne des 4 Tests

± S.E.M.

t (2,78) ou (2,45)
* *

Moyenne des 11 tests

± S.E.M.

t (2,20) ou (2,16)
* *
(3,11) ou (3,01)
* * * *

MALADIE DE PARKINSON JUVENILE (42 ANS)

PEU EVOLUEE (≤ 3 ANS) LORS DU TEST.

	PROB.	HVA AV	HVA AP	% Théor.	ΔHVA	% Théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	% Théor.	ΔHIAA	% Théor.	ΔHVA/Δ5HIAA	ΔHVA AP/Δ5HIAA AP
Nle	18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
	9,6	35	107	92,0%	72	97,5%	9	67	101,6%	58	157,6%	1,241	1,597
	9,4	40	48	41,7%	8	11,0%	19	26	40,2%	7	19,7%	1,143	1,846
	12,1	18	126	97,2%	108	124,6%	19	92	110,8%	73	140,8%	1,479	1,370
	22,1	29	189	103,3%	160	78,3%	24	190	125,4%	166	148,2%	0,964	0,995
	11,5	10	127	100,5%	117	140,0%	58	226	286,2%	168	348,5%	0,696	0,562
	13,4	9	64	46,9%	55	58,9%	65	120	130,5%	55	92,2%	1,000	0,533
	5,9	10	128	132,5%	118	215,0%	23	98	255,6%	75	516,6%	1,573	1,306
	12,0	21,6	112,7	87,7%	91,1	103,6%	31	116,7	150,0%	86	203,4%	1,060	0,966
	±1,9	±4,9	±17,6	±12,2%	±18,9	±24,6%	±8,1	±25,3	±33,3%	±22,6	±64,4%	±0,122	±0,207
	1,57 N.S.	2,87 *	1,82 N.S.		1,04 N.S.		0,99 N.S.	0,08 N.S.		0,22 N.S.		1,69 N.S.	1,82 N.S.
					0,58 N.S.					0,77 N.S.			
	16,6		56	36,5%				53	46,6%				1,057
	20,9		110	62,3%				113	78,9%				0,973
	19,8		118	69,2%				332	224,6%				0,356
		14					42						
	19,1	14	94,7	56,0%	(80,7)		42	166	166,7%	(124)		(0,651)	0,570
	±1,3		±19,5	±9,8%				±84,8	±54,7%				±0,272
	0,15 N.S.	1,68 N.S.	1,82 N.S.		0,98 N.S.		2,86 *	0,78 N.S.		0,66 N.S.			2,82 *
	14,1	20,6	107,3	78,2%	(86,7)		32,4	131,5	140,0%	(99,1)		(0,875)	0,816
	±1,7	±4,4	±13,3	±10,0			±7,2	±29,3	±27,3%				±0,174
	1,13 N.S.	3,17 * *	2,31 *		0,90 N.S.		1,20 N.S.	0,40 N.S.		0,85 N.S.			2,43 *

raison des faibles taux de Probénécide dans le LCR (12 µg au lieu de 18).

b) Pour le 5-HIAA : le taux de base est normal ; celui obtenu après Probénécide également, malgré des pourcentages artificiellement augmentés.

c) Les rapports des métabolites entre eux montrent clairement le déficit électif du dérivé de la Dopamine ; pour les accumulations lors de la 2ème PL il existe une différence significative (*) avec les témoins.

d) *Ainsi, dans un groupe de malades dont l'affection est récente, il apparaît :*

- d'une part, que le dosage basal est analogue à celui des formes évoluées

- d'autre part, que la montée sous Probénécide est sub-normale (88% de la valeur témoin), ce qui traduit peut être la relative intégrité du métabolisme dopaminergique lors d'un test dynamique.

La comparaison des taux d'HVA accumulés dans les formes juvéniles et dans les formes évoluées, on obtient un coefficient de significativité $p < 0,05$ en faveur de cette intégrité ; celle-ci est même renforcée par celle obtenue dans la comparaison des rapports des augmentations des 2 métabolites.

3°) Les formes évoluées : (tableau)

Elles regroupent des maladies de Parkinson évoluant depuis au moins 4 ans, sans critère d'âge de survenue ; elles comptent 2 tests complets, 5 tests simplifiés et 3 dosages de base.

a) Pour l'HVA : le taux de base est très effondré pour les 2 complets (13 ng/ml) puis pour les 5 dosages (22,2 ng/ml malgré un chiffre normal dans la série).
Après Probénécide, les taux sont également très bas, autour de 63 ng/ml, ce qui réalise une différence très significative ($p < 0,01$) par rapport aux témoins, et qui équivaut à 50% de la valeur moyenne théorique.

L'augmentation calculée est également abaissée, autour de 60% de la normale théorique.

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE
CAS...	M.	20/52	72.02957 /14	Forme tremblante majeure du côté gauche, probablement post-encéphalique, avec rigidité seulement dans attitudes dystasiques, akinésie minime, dysarthrie puis bégaiement explosif ; détérioration mentale, fugues idées d,antolyse ; placement en milieu psychiatrique ; peu amélioré par Artane, Kémadrine, Atrium, Amantadine, Disipal, Dogmatil ou par la Dopa ; recrudescence lors des contrariétés.
JIG...	M.	53/68	75.02203 /176	Syndrome dépressif traînant rebelle avec asthénie, adynamie, hallucinations, puis akinésie, hypertonie et petit tremblement de repos ; atteintes des fonctions supérieures, désorientation, délires, cauchemars ; difficultés d'élévation du regard ; atrophie mixte bilatérale et vermienne à la PEG ; EEG ralenti avec somnolence tracé de sommeil très anormal, sans SP ni SL mais hallucinations ; détérioration mentale évidente. aggravation par surdosage en Amantadine ; sensations ébrieuses et céphalées lors de la prise de Dopa ; petite amélioration par Akinophile, neuroleptiques puis Prostigmine.
Moyenne des 2 tests ± S.E.M.				
t (2,57)				
ROU...	F.	61/66	75.11827 /217	Asthénie, akinésie, tremblement du MID puis bilatéral avec hypertonie ; échec de la Dopa et Amantadine ; astasie-abasie trépidante après prise de Lepticur ; essai peu fructueux de la Bromocriptine.
COS...	M.	30/64	76.00920 /218	Forme tremblante longtemps jugulée par Kénadrine, exacerbée à 60 ans, bilatéralisée, permanente, de repos d'attitude et intentionnelle, réduite de facon transitoire par la Dopa, mal tolérée, puis par le Tryptophanne (TRY).
ROM...	M.	47/52	75.10193 /221	Forme tremblante du MSD, rebelle à la Dopa - Tryptophanne - Ponalide, sensible à l'adjonction d'Artane et cédant sous Bromocriptine.
ROM...	M.	62/66	76.0011 /222	Forme tremblante du MSG peu sensible à la Dopa et Amantadine ; mouvements hémi-balliques puis agitation pseudo choréïque par surdosage de la Dopa, et ne cédant pas par adjonction de Bromocriptine.
GAR...	F.	44/50	73.03027 /226	Episode confusionnel par traumatisme psychologique puis tremblement et rigidité localisés à gauche puis diffus, après prise d'Artane, interdisant la marche ; excitation psycho-motrice sous Dopa à fortes doses essais de l'Amantadine, du Lepticur, du Visken ; amélioration à long terme par le L-TRY, avec réactivation lors de chaque sevrage.
GAR...	M.	37/64	75.05669 /231b	Forme tremblante du MSD puis diffuse, récidivant au MSG et aux MI après intervention stéréotaxique réussie et malgré la Kémadrine à titre préventif ; puis troubles de la marche, de l'équilibre, du sommeil, comitialité et détérioration mentale croissante ; EEG souvent ralenti ; intolérance à la Dopa et au TRY.
BER ...	M.	63/67	76.03324 /245	Parkinson tremblant post-encéphalique (encéphalite léthargique à 15 ans avec hypersomnie pendant 1 mois rebelle à la Dopa ; paralysie internucléaire, hta orthostatique.
BLA...	M.	58/63	75.11049 /256	Forme tremblante du côté droit bien jugulée par l'Artane, puis hypertonie intense du même côté avec akinésie et note dépressive ; syndrome confusionnel lors d'un essai de Dopa ; effet favorable à long terme du TRY

Moyenne des 8 tests
± S.E.M.
t (2,45) ou (2,31)
* *

Moyenne des 10 tests
± S.E.M.
t (2,31) ou (2,23)
3,36 3,17

MALADIE DE PARKINSON EVOLUEE

(≥ 4 ANS)

PROB.	HVA AV	HVA AP	% Théor.	ΔHVA	% Théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	% Théor.	Δ 5HIAA	% Théor.	Δ HVA/ Δ 5HIAA	ΔHVA AP/ Δ 5HIAA AP
18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
12,3	16	47	16,0%	31	35,3%	32	47	55,7%	15	28,3%	2,066	1,000
10,0	10	77	65,0%	67	88,3%	22	60	87,3%	38	96,9%	1,763	1,283
11,1	13	62	50,5%	49	61,8%	27	53,5	71,5%	26,5	62,6%	1,849	1,159
±1,1	±3	±15	±14,5%	±18	±26,5%	±5	±6,5	±15,8%	±11,5	±34,3%	±0,165	±0,143
1,07	2,52	2,16		1,59		1,06	1,89		1,96		2,67	3,15
N.S.	*	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.		*	*
				0,37					0,24			
				N.S.					N.S.			
20,5		81	46,5%				88	62,6%				0,920
7,2		105	101,5%				70	141,3%				1,500
11,2		70	56,1%				33	42,9%				2,121
11,3		51	40,7%				30	38,7%				1,700
	52					75						
	11					34						
20,3		14	8,1%				102	73,3%				0,137
	22					27						
14,1	28,3	64,2	50,6%	(35,9)		45,3	64,6	71,8%	(19,3)		(1,155)	0,994
±2,7	±12,2	±15,3	±15,1%			±15,0	±14,4	±18,5%				±0,372
0,88	1,34	3,20		0,39		2,09	2,07		0,26			1,22
	N.S.	*		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.			N.S.
13,2	22,2	63,6	50,6%	(41,4)		38,0	61,4	71,7%	(23,4)		(1,769)	1,035
±1,9	±7,7	±11,1	±10,9%			±9,5	±10,3	±13,2%				±0,254
1,25	2,23	3,85		0,53		1,71	1,58		0,56			1,36
N.S.	*	**		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.			N.S.

b) Pour le 5-HIAA : le taux de base est normal ; après Probénécide le dosage paraît faible de façon importante, mais le déficit ne dépasse pas 30% ; de même pour l'augmentation réalisée à 60% de la normale théorique.

c) Le rapport des dosages après Probénécide est significativement abaissé ($p < 0,05$), de même que celui des augmentations.

d) La comparaison des 2 métabolites ; pourtant il semble que dans les formes évoluées un petit déficit du turn-over du 5-HIAA se surajoute, alors que le taux de base est normal. A la différence du groupe précédent, le test fonctionnel au Probénécide prend ici tout son intérêt, témoignant vraisemblablement de l'épuisement du système nigro-striatal.

Il existe, comme KORF et VAN PRAAG l'avaient souligné en 1974, une relation entre la durée et la sévérité de la maladie d'une part, et la chute du taux de renouvellement de l'HVA sous Probénécide.

Comme dans le groupe des Parkinson tremblants seuls le test fonctionnel fait apparaître une chute du 5-HIAA modérée, mais qui n'existe pas dans les formes habituelles de la maladie.

Cette corrélation entre le taux d'HVA et l'ancienneté de la maladie n'est pas relevée par les auteurs qui ont étudié le seul taux de base (MIACHON, SCHOTT et Coll.), et cette donée qui mérite confirmation, est spécifique de l'étude des catabolites sous Probénécide.
Il est difficile de proposer une explication simple à ce phénomène, puisque si le système nigro striatal est plus intensément lésé, on s'attendrait à trouver un taux basal d'HVA également effondré.

Le test fonctionnel apporte sans doute un meilleur aperçu du métabolisme, autorisant une distinction neuro-chimique qui n'autorise pas le seul dosage basal.

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE
ESC...	F.	39/41	72.07148 /06	Forme juvénile tremblante unilatérale sensible à la Dopa, puis tableau complété survenue au décours d'un traumatisme psychologique (menaces de licenciement pour elle et son mari).
MAZ...	M.	35/35	73.01934 /17	Forme juvénile akinéto-hypertonique jugulée par la Dopa, développée sur un terrain dépressif récent ; apparition de mouvements choréïques après plusieurs années.
MOR...	M.	27/27	73.06103 /57	Forme juvénile akinéto-hypertonique rapidement réduite par la Dopa associée à Amantadine et Artane, apparue après une période de dépression et de surmenage intellectuel.
CHA...	M.	48/50	75.05665 /191	Forme complète et diffuse à l'occasion d'un syndrome dépressif (accueil de son frère qui ne trouve pas d'emploi) rebelle à tout traitement, Dopa comprise, améliorée peu avant le retour en Afrique du Nord sous anxiolytiques.
MAZ...	M.	42/43	76.05109 /249	Forme juvénile hypertonique segmentaire puis diffuse avec akinésie au MSG, sur terrain dépressif anxieux ancien révélé par un Accident du Travail avec composante délirante labile ; apparition de mouvements involontaires surajoutés ; régression fluctuante grâce au Parlodel.
GAU...	M.	40/41	76.11478 /273	Forme juvénile akinéto-hypertonique unilatérale, développée sur un terrain dépressivo-anxieux aggravé par une pellakiurie horaire, un syndrome de Claude Bernard-Horner et une parésie faciale ; régression sous Artane, Bromocriptine, Dopa et Anafranil.
SOL...	M.	57/58	76.08461 /264	Forme akinéto-hypertonique sur terrain dépressif chronique, avec troubles de la marche et de la parole ; apparition secondaire d'hallucinations auditives à thème persécutoire après essai de TRY puis de confusion mentale labile après une cure de Bromocriptine ; pas d'essai de Dopa - Ralentissement bitemporal sur l'EEG.

Moyenne des 7 tests
$\pm$S.E.M.
t (2,23)
*

SAB...	F.	66/68	76.05030 /248	Forme tremblante rebelle puis complétée, ayant débuté à l'occasion d'un accès hypomaniaque ; par la suite alternance cyclothymique d'accès dépressifs ou maniaques (test après début de perfusion de tryptophanne).
BLA...	M.	58/63	75.11049 /256	Forme unilatérale tremblante aggravée et complète à l'occasion d'un épisode dépressif avec anorexie ; petit état confusionnel lors de l'essai de la Dopa.
GAR...	F.	44/50	73.03027 /226	Forme tremblante puis complète apparue peu après un traumatisme psychologique (décès de la mère) avec syndrome dépressif et petit état confusionnel labile.
CAR...	M.	37/37	76.00753 /236	Forme tremblante unilatérale apparue dans le décours d'un traumatisme crânien par accident de la circulation, réactivée lors d'une phase dépressive réactionnelle au décès de sa soeur.

Moyenne des 4 tests
$\pm$ S.E.M.
t (2,78) et (2,45)
* *

Moyenne des 11 tests
$\pm$ S.E.M.
t (2,20) et (2,16)
* *

MALADIE DE PARKINSON ET SYNDROME DEPRESSIF.

	PROB.	HVA AV	HVA AP	%Théor.	Δ HVA	%Théor.	%HIAA AP	5HIAAAP	% Théor.	Δ5HIAA	% Théor.	Δ HVA/ Δ5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
Vle	18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
	9,6	35	107	92,0%	72	97,5%	9	67	101,6%	58	157,6%	1,241	1,597
	12,1	18	126	97,2%	108	124,6%	19	92	110,8%	73	140,8%	1,479	1,370
	22,1	29	189	103,3%	160	78,3%	24	190	125,4%	166	148,2%	0,964	0,995
	17,6	45	118	74,3%	73	63,5%	35	78	64,6%	43	50,6%	1,698	1,513
	11,5	10	127	100,5%	117	140,0%	58	226	286,2%	168	348,5%	0,696	0,562
	5,9	10	128	132,5%	118	215,0%	23	98	255,6%	75	516,6%	1,573	0,934
	24,0	23	201	104,1%	178	120,5%	32	213	129,5%	181	146,6%	0,983	0,944
	14,7	24,3	142,3	100,6%	180,0	119,9%	28,6	137,7	153,4%	109,1	215,6%	1,081	1,033
	±2,5	±4,9	±13,8	± 6,6%	±15,1	±18,8%	±5,9%	±26,0	±31,3%	±22,5	±60,5%	±0,153	±0,147
	0,81 N.S.	2,56 *	1,00 N.S.		0,24 N.S.		1,01 N.S.	0,68 N.S.		0,51 N.S.		1,31 N.S.	1,97 N.S.
					0,97 N.S.					0,91 N.S.			
	10,3		103	85,8%				142	200,7%				0,725
		22					27						
		52					75						
		10					25						
	10,3	28,0	103	85,8%	(75)		42,3	142	200,7%	(97,7)		(0,768)	0,725
	–	±12,5	–				±16,3	–	–				
	0,82 N.S.	1,35 N.S.	0,94 N.S.		0,64 N.S.		1,69 N.S.	0,60 N.S.		0,09 N.S.			1,60 N.S.
	14,1	25,4	137,4	98,7%	(112,0)		32,7	138,2	159,3%	(105,5)		(1,062)	0,994
	±2,3	±4,7	±13,0	±6,0%	±15,3		±6,2	±22,5	±28,0%	±22,6			±0,136
	0,98 N.S.	2,49 *	1,21 N.S.		0,44 NS 1,14 N.S.		1,28 N.S.	0,75 N.S.		0,27 NS 0,88 N.S.			2,21 *

A-5 - ETUDE REALISEE EN FONCTION DE L'ASSOCIATION AVEC DES TROUBLES THYMIQUES

1) Maladie de Parkinson et Syndrome dépressif : (tableau)

Il s'agit là d'une association très fréquente, puisque nous trouvons 11 parkinsoniens qui ont présenté, au début ou au décours de leur maladie, une tendance dépressive plus ou mins intense, avec ou sans traumatisme psychologique déclenchant évident.
On compte parmi eux 7 tests complets, 1 test simplifié et 3 dosages de base.

a) sur le plan de l'HVA : on trouve un taux basal significativement (*) abaissé ; mais de la même façon que dans les autres formes ; après Probénécide au contraire, la baisse est beaucoup moins sensible (taux proche de 140 ng/ml) avec un pourcentage voisin de 100% ; le renouvellement obtenu est donc voisin de la normale ou même supérieur de 20%

b) Pour le 5-HIAA : Le taux de base ne diffère pas de celui des autres parkinsoniens ; après Probénécide, il se trouve augmenté autour de 138 ng/ml soit 160% de moyenne, soit une augmentation dont le pourcentage se trouve fortement exagérée par le test n° 273.

c) Les rapports se trouvent zssez nettement abaissés, surtout en raison du taux sub-normal du 5-HIAA, et celui qui se rapporte aux dosages du LCR après Probénécide est même significatif (*) en comparaison des témoins.

d) En conclusion, l'association de la maladie de Parkinson à un syndrome dépressif ne semble pas aggraver le déficit dopaminergique, au contraire ; de même, elle n'entraîne aucun trouble apparent du métabolisme de la sérotonine.

2) Maladie de Parkinson et troubles psychiques à type de détérioration ou d'hallucinations

Cette rubrique recouvre des troubles à type d'apragmatisme d'hallucinations, de détérioration mentale, psychométrique et/ou clinique.

Elle rassemble 4 tests complets, 3 tests simplifiés et 3 dosages de base.

a) Le taux de l'HVA : il se trouve très abaissé, et ceci de façon significative (*) au niveau des 3 chiffres absolus : taux de base autour de 20 ng/ml, augmentation de 35 à 40 ng (moins de 50% de la normale) et accumulation de l'ordre de 40% du théorique avec $p < 0,01$.

A-5 - ETUDE REALISEE EN FONCTION DE L'ASSOCIATION AVEC DES TROUBLES THYMIQUES

1) Maladie de Parkinson et Syndrome dépressif : (tableau)

Il s'agit là d'une association très fréquente, puisque nous trouvons 11 parkinsoniens qui ont présenté, au début ou au décours de leur maladie, une tendance dépressive plus ou mins intense, avec ou sans traumatisme psychologique déclenchant évident.
On compte parmi eux 7 tests complets, 1 test simplifié et 3 dosages de base.

a) sur le plan de l'HVA : on trouve un taux basal significativement (*) abaissé ; mais de la même façon que dans les autres formes ; après Probénécide au contraire, la baisse est beaucoup moins sensible (taux proche de 140 ng/ml) avec un pourcentage voisin de 100% ; le renouvellement obtenu est donc voisin de la normale ou même supérieur de 20%

b) Pour le 5-HIAA : Le taux de base ne diffère pas de celui des autres parkinsoniens ; après Probénécide, il se trouve augmenté autour de 138 ng/ml soit 160% de moyenne, soit une augmentation dont le pourcentage se trouve fortement exagérée par le test n° 273.

c) Les rapports se trouvent zssez nettement abaissés, surtout en raison du taux sub-normal du 5-HIAA, et celui qui se rapporte aux dosages du LCR après Probénécide est même significatif (*) en comparaison des témoins.

d) En conclusion, l'association de la maladie de Parkinson à un syndrome dépressif ne semble pas aggraver le déficit dopaminergique, au contraire ; de même, elle n'entraîne aucun trouble apparent du métabolisme de la sérotonine.

2) Maladie de Parkinson et troubles psychiques à type de détérioration ou d'hallucinations

Cette rubrique recouvre des troubles à type d'apragmatisme d'hallucinations, de détérioration mentale, psychométrique et/ou clinique.

Elle rassemble 4 tests complets, 3 tests simplifiés et 3 dosages de base.

a) Le taux de l'HVA : il se trouve très abaissé, et ceci de façon significative (*) au niveau des 3 chiffres absolus : taux de base autour de 20 ng/ml, augmentation de 35 à 40 ng (moins de 50% de la normale) et accumulation de l'ordre de 40% du théorique avec $p < 0,01$.

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE
SKA...	F.	34/35	72.06675 /13	Forme juvénile akinéto-hypertonique développée sur asthénie, céphalées occipitales, vomissements en jets, aménorrhée-galactorrhée, signes d'une hyperthyroïdie, puis comportement mutique et replié sur soi, et psychose hallucinatoire puis monologues délirants et fabulatoires et anosognosie. EEG : composante lente bifrontale puis fronto temporale antérieure gauche.
CAS...	M.	20/52	72.02957 /14	Forme juvénile tremblante majeure post-encéphalitique probable ; tableau réactivé et complété, rebelle à tout traitement ; détérioration mentale évidente et troubles du comportement malgré les soins en milieu psychiatrique avec notamment des idées d'autolyse et une irritabilité importante.
JIG...	M.	53/58	75.02203 /176	Forme akinéto-hypertonique avec hallucinations vespérales, dans les suites d'un syndrome dépressif (licenciement) ; atteinte rapide des fonctions supérieures avec détérioration mentale évidente ; troubles sphinctériens, oculo-moteurs, hypniques ; hallucinations délirantes, dramatiques, brutales ; tracé EEG ralenti et atrophie cérébrale à la PEG; amélioration transitoire par Amantadine-Akinophile puis régression plus nette par neuroleptiques puis Prostigmine.
DES...	M.	24/24	76.07100 /260	Forme juvénile sensible à la Dopa, révélée par des troubles psychiques et du comportementé au point d'égarer le diagnostic vers une hébéphrénocatatonie et de le faire admettre en milieu psychiatrique ; grosse détérioration psychométrique, et ralentissement permanent du tracé EEG.

Moyenne des 4 tests

± S.E.M.

t (2,37) * et (3,50) *

COL...	F.	45/46	75.07137 /237	Forme tremblante complétée et rebelle après ablation puis déviation pour méningiome ; tendance mélancolique avec troubles du comportement, adynamie, indifférence, puis mutisme akinétique.
BER...	M.	63/67	76.03324 /245	Forme tremblante post-encéphalique rebelle avec paralysie internucléaire, hypotension orthostatique, hoquet d'origine névropathique et surtout une tentative d'autolyse.
NEA...	F.	15/18	75.05705 /259	Forme juvénile après lésion hépatique évoquant la maladie de Wilson, puis processus de régression psychomatique de type hystérique avec refuge infantile dans la maladie, dont elle ne s'échappera qu'après des tétanies pour ses contractions irréductibles.
FAU...	M.	48/50	76.00242 /235	Forme tremblante complétée sur syndrome hérédodégénératif accompagnée de troubles du comportement avec bouffées délirantes et crises comitiales avec un aspect H.
BOI...	F.	52/52	75.08081 /199	Forme tremblante complétée proche de la maladie de Wilson, avec euphorie de type frontale ; détérioration non chiffrée en raison de la surdité.
GAR...	M.	37/64	75.05669 /231b	Forme tremblante puis complète récidivant après stéréotaxie, avec comitialité, onirisme importante ondes lentes temporales intermittentes sur l'EEG et grosse détérioration psychométrique.

Moyenne des 6 tests incomplets

± S.E.M.

t (2,45) * et (3,71) * *

Moyenne des 10 tests

± S.E.M.

t (2,23) * et (3,17) * *

MALADIE DE PARKINSON - TROUBLES PSYCHIQUES OU DU COMPORTEMENT

(détérioration - hallucinations - apragmatisme)

PROB.	HVA AV	HVA AP	%théor.	Δ HVA	%théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	%théor.	Δ 5HIAA	%théor.	Δ HVA/ Δ 5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
9,4	40	48	41,7%	8	11,0%	19	26	40,2%	7	19,7%	1,143	1,846
10,0	10	77	65,0%	67	88,3%	22	60	87,3%	38	96,9%	1,763	1,283
12,3	16	47	36,0%	31	35,3%	32	47	55,7%	15	28,3%	2,066	1,000
13,4	9	64	46,9%	55	58,9%	65	120	130,5%	55	92,2%	1,000	0,533
11,3 ±0,9 1,53 N.S.	18,7 ±7,2 2,55 *	59,0 ±7,1 3,27 **	47,4% ±6,3%	40,2 ±13,1 2,51 *	48,4% ±16,5%	34,5 ±10,5 1,37 N.S.	63,2 ±20,2 1,82 N.S.	78,4% ±19,9%	28,7 ±10,9 2,61 *	59,3% ±20,5%	1,400 ±0,258 0,22 N.S.	0,933 ±0,306 1,64 N.S.
				0,06 N.S.					0,67 N.S.			
17,8		23	14,4%				89	72,9%				0,258
20,3		14	8,1%				102	73,3%				0,137
19,8		118	69,2%				332	224,6%				0,356
	15					21						
	48					28						
	11					34						
19,3 ±0,8 0,19 N.S.	24,7 ±11,7 1,63 N.S.	51,7 ±33,3 2,57 *	30,6% ±19,4%	(27,0)		27,7 ±3,8 1,37 N.S.	174,3 ±78,9 0,96 N.S.	123,6% ±53,9%	(146,6)		(0,184)	0,296 ±0,071 4,47 **
				0,70 N.S.					1,26 N.S.			
14,7 ±1,7 0,92 N.S.	21,0 ±6,0 2,65 *	55,9 ±13,2 3,94 **	40,2% ±8,7%	(34,9) ±13,4 2,66 *		31,6 ±6,0 1,39 N.S.	110,9 ±38,9 0,06 N.S.	97,8% ±23,7%	(79,3) ±31,2 0,38 NS		(0,440) ±0,658 1,53 N.S.	0,504 ±0,261 2,83 *
				0,49 N.S.					1,09 N.S.			

b) Le 5-HIAA présente un taux basal habituel ; sous Probénécide, il paraît diminué dans les tests complets, mais très augmenté dans un test simplifié ; au total il est voisin de la normale ; l'augmentation du 5 HIAA est très dispersée puisque, diminue de façon significative pour les tests complets, elle est fortement augmentée par les tests simplifiés.

c) Le rapport des 2 métabolites est également dispersé, avec un S.E.M. déroutant ; le déficit de l'HVA prédomine dans tous les cas au niveau des dosages du LCR après Probénécide, avec une diminution significative (* *) pour les tests incomplets et pour l'ensemble de la série.

d) Il est délicat de conclure en ce qui concerne le 5-HIAA, étant donné la très grande dispersion des résultats, mais on peut noter que l'association de troubles du psychisme ou du comportement à la maladie de Parkinson ne fait généralement qu'accentuer le déficit fonctionnel du système dopaminergique. Ce déficit n'est peut être pas exclusif et on peut penser que des systèmes différents, comme le système méso-limbique sont impliqués, abaissant d'autant plus le taux des catabolites dopaminergiques dans le LCR.

A-6 - ETUDE REALISEE EN FONCTION DE LA REPONSE A LA THERAPEUTIQUE PAR LA DOPA

C'est certainement la rubrique qui ouvre le plus d'espoirs, puisqu'elle peut faire déboucher sur une perspective de prédiction a priori de l'efficacité de la "Dopathérapie" dans chaque catégorie de malades selon leur profil biologique parallèlement à leurs critères cliniques, et en fonction des contrindications éventuelles.

D'autant que des études antérieures, notamment celles de KORF et VAN PRAAG (1972) avaient permis d'établir ce genre de corrélations.

Notons toutefois que nous avons eu quelques difficultés pour séparer les observations cliniques selon le critère thérapeutique ; en effet :

- certains malades n'ont été améliorés que de façon transitoire
- ou par une présentation pharmacologique et pas par une autre, qu'elles comportent ou non un inhibiteur de la Décarboxylase par exemple,
- ou par une association médicamenteuse donnée et pas par une autre comprenant une posologie voisine en Dopa.

- ou par un dosage donné de Dopa, avant de développer une résistance même devant des dosages croissants, ou même de présenter des signes d'intolérance. De la même façon, la distinction entre les formes rebelles simples et celles ayant présenté des "effets indésirables" ou une aggravation de la maladie pourra paraître assez artificielle, d'autant que les effectifs se révèlent faibles dans ces 2 groupes.

1) Maladie de Parkinson sensible à la Dopa :

Cette rubrique comporte 6 tests complets, 4 tests simplifiés et un dosage basal.

a) L'HVA présente un taux de base particulièrement et très significativement faible, au coefficient de probabilité $p < 0,01$, avec une moyenne de 18,5 ng/ml; Après Probénécide, l'accumulation semble bonne pour les 6 tests complets, autour de 95%, mais s'abaisse de façon significative ($p < 0,05$) par adjonction des 4 tests simplifiés, tout en représentant 87% de la valeur théorique (influence d'une moyenne basse de Probénécide à 12,5 µg/ml).
L'augmentation paraît abaissée de 15% environ en valeur absolue, pour 125% des valeurs théoriques.

b) Le 5-HIAA a un taux basal habituel ; sous Probénécide il se trouve augmenté de façon non significative bien que représentant 160% de la valeur théorique.

c) Les rapports entre les 2 catabolites sont abaissés, notamment en raison des tests partiels, au point de réaliser une différence significative par rapport aux témoins au niveau des dosages de la 2ème P.L.

d) *Au total, le seul élément biochimique qui mérite attention est donc constitué par le taux basal de l'HVA qui est très bas et qui comme l'avaient montré différents auteurs, augure d'une bonne réponse à la Dopa (KORF et VAN PRAAG, 1972) L'augmentation de l'HVA ou le taux obtenu lors de la seule PL après Probénécide ne donne pas d'indication majeure puisque la réponse en HVA et en 5-HIAA est généralement bonne ou élevée. Peut-on en déduire néanmoins qu'il persiste une activité métabolique monoaminergique suffisante et probablement nécessaire à la décarboxylation de la Dopa administrée à titre thérapeutique ?*

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE
ESC...	F.	39/41	72.07148 /06	Forme juvénile tremblante sensible à l'Artane, d'origine psychologique, complétée par une rigidité du poignet, bradykinésie et S. pyramidal ; légère amélioration/Dopa.
MAZ...	M.	34/35	73.01934 /17	Forme juvénile akinéto-hypertonique sur dépression, très améliorée de facon transitoire par la Dopa, puis apparition après 2 ou 3 ans d'utilisation chronique de mouvements choréo-athétosiques permanents mais perte de l'autonomie quand on la supprime.
MOR...	M.	27/27	73.06103 /57	Forme juvénile hypertonique par surmenage rapidement amélioré par la Dopa.
MAZ...	M.	42/43	76.05109 /249	Forme juvénile hypertonique puis complète développée sur un terrain dépressif et phobique ancien ; amélioration transitoire, notamment sur la rigidité et les réflexes de la ligne médiane grâce à la Dopa ; puis agitation avec akathisie et mouvements anormaux plus ou moins bien contrôlés par la Bromocriptine, sur un fond parkinsonien discret.
DES...	M.	24/24	76.07100 /260	Hémi-Parkinson juvénile complet révélé par des troubles psychiques ayant fait envisager une hébéphréno-catatonie, avec détérioration psychométrique et tracé EEG ralenti de facon diffuse ; amélioré par la Dopa, bien supportée.
GAU...	M.	40/41	76.11478 /273	Forme juvénile akinéto-hypertonique unilatérale apparue sur un terrain dépressivo-anxieux accablé d'une pollakiurie horaire, puis d'un syndrome de Claude Bernard-Horner, avec parésie faciale ; amélioration notable sous Artane et Bromocriptine, sauf sur l'akinésie du MSD, puis renforcement surtout sur le plan subjectif grâce à la Dopa, notamment sur la fatigue ou les tendances dépressives.

Moyenne des 6 tests

± S.E.M.

t (2,26) et (3,25)
* *

COS...	M.	30/64	76.00920 /218	Forme tremblante juvénile, échappant à l'action jusque-là efficace de Kémadrine ; amélioration nette mais transitoire par la Dopa puis relais par le TRY après un épisode d'intolérance de la Dopa + inhibiteur de la décarboxylase.
ROM...	M.	62/66	76.00111 /222	Forme tremblante progressivement développée lors d'un état dépressif, avec akinésie ; amélioration transitoire par la Dopa puis par Amantadine ; activité choréïque lors d,un surdosage en Dopa dont l'efficacité se révèle dès le sevrage ou selon l'heure écoulée depuis la dernière prise.
MOI...	F.	68/70	75.04559 /227	Forme tremblante sur terrain dépressif et phobique, bien jugulée par la Dopa dans un 1er temps.
NEA ...	F.	15/18	76.05705 /259	Syndrome strié juvénile progressif dans le décours d'une affection hépatique sévère évoquant une maladie de Wilson ; processus de régression pseudo-hystérique avec rétraction irréductible du MI ; petites améliorations préalables par la Dopa puis ténotomie bilatérale, assurant la marche ... et la disparition du syndrome strié.
BOI...	F.	52/52	75.08081 /199	Forme tremblante hémicorporelle rapidement complétée avec des signes évoquant une maladie de Wilson et une euphorie frontale ; légère efficacité de la Dopa,

Moyenne des 5 tests incomplets
± S.E.M.

t (2,78) ou (2,45) ou (2,37)
* * *

Moyenne des 11 tests
± S.E.EM.

t (2,23) ou (2,18) ou (2,16)
* * *

SYNDROMES PARKINSONIENS

SENSIBLES A LA DOPA

PROB.	HVA AV	HVA AP	%Théor.	Δ HVA	%Théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	% Théor.	Δ5HIAA	% Théor.	Δ HVA/ Δ5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
le 18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
9,6	35	107	92,0%	72	97,5%	9	67	101,6%	58	157,6%	1,241	1,597
12,1	18	126	97,2%	108	124,6%	19	92	110,8%	73	140,8%	1,479	1,370
22,1	29	189	103,3%	160	116,0%	24	190	125,4%	166	148,2%	0,964	0,995
11,5	10	127	100,5%	117	140,0%	58	226	286,2%	168	348,5%	0,696	0,562
13,4	9	64	46,9%	55	58,9%	65	120	130,5%	55	92,2%	1,000	0,533
5,9	10	128	132,5%	118	215,0 %	23	98	255,6%	75	516,6%	1,573	1,306
12,4	18,5	123,5	95,4%	105,0	125,3%	33,0	132,2	168,3%	99,2	234,0%	1,059	0,934
±2,2	±4,5	±16,5	±11,3%	±15,2	21,2%	±9,3	±25,4	±32,9%	±21,7	±67,0%	±0,143	±0,189
1,35 N.S.	3,24 * *	1,49 N.S.		0,63 N.S.		1,13 N.S.	0,86 N.S.		0,21 N.S.		1,56 N.S.	2,08 N.S.
				1,28 N.S.					0,88 N.S.			
7,2		105	101,5%				70	141,3%				1,500
11,3		51	40,7%				30	38,7%				1,700
		119					78					1,526
19,8		118	69,2%				332	224,6%				0,356
	48					28						
12,8	48	98,2	70,5%	(50,2)		28	127,5	134,9%	(99,5)		(0,505)	0,770
±3,7	–	±16,1	±17,6%				±69,0	±53,8%				±0,422
0,93 N.S.	0,05 N.S.	2,00 N.S.		1,65 N.S.		0,95 N.S.	0,21 N.S.		0,95 N.S.			1,70 N.S.
12,5	22,7	113,4	87,1%	(90,7)		32,3	130,3	157,2%	(98,0)		(0,925)	0,870
±1,8	±5,7	±11,9	±9,8%	±16,5		±7,9	±29,1	±26,9%	±21,7		0,172	±0,182
1,53 N.S.	2,55 *	2,20 *		1,10 N.S.		1,15 N.S.	0,37 N.S.		0,17 NS		1,99 N.S.	2,17 *
									1,21 N.S.			

2) Maladie de Parkinson rebelle à la Dopa :

Ce groupe rassemble 2 tests complets et 3 tests simplifiés.

a) L'HVA : Le taux de base moyen des 2 tests complets est plutôt élevé mais n'autorise à aucune conclusion sur un échantillon aussi réduit ; - après Probénécide, le taux atteint est significativement bas par rapport aux témoins sur les tests simplifiés et sur la série globale, soit le 1/3 des valeurs théoriques.

Le renouvellement réalisé est fortement abaissé, étant extrapolé à partir des tests simplifiés à 24 ng/ml ce qui est extrêmement faible.

b) Le 5-HIAA : - Son taux de base est normal ;

- Son accumulation se fait mal, aux 2/3 à peine de la normale ;

- Son augmentation ne se situe que vers 40% de la valeur théorique.

c) Les rapports : Au niveau des augmentations, il s'avère très fluctuant, surtout en raison des taux extrêmement bas dosés dans les tests simplifiés ;

Au niveau de la 2ème PL, il reste abaissé dans l'ensemble par rapport aux témoins.

d) *De ce petit échantillon, on peut toutefois retenir que dans les formes rebelles à la Dopa et pour des malades qui ne développent pas d'effet secondaire majeur, le turn-over de la Dopamine est effondré, ce qui peut étayer les théories d'une insensibilité par destruction massive des récepteurs dopaminergiques. Il est intéressant de noter que dans ce groupe l'HVA basal est plutôt supérieur à la moyenne des Parkinson, et notamment de ceux qui répondent bien à la Dopa. Le Probénécide prend là toute sa valeur par rapport au dosage basal : le faible taux de renouvellement de l'HVA et également du 5-HIAA témoigne vraisemblablement d'un épuisement monoaminergique de mauvaise augure.*

Ces données, qui s'opposent point par point à celles observées dans les Parkinson répondant à la Dopa nous semblent importantes à souligner, car non connues de façon établie dans la littérature.

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE
CAS...	M.	20/52	72.02957 /14	Forme tremblante majeure post-encéphalitique probable ; recrudescence récente avec rigidité et akinésie très discrètes, dysarthrie, détérioration mentale et troubles du comportement ; rebelle à tous les traitements ; placé en milieu psychiatrique.
CHA...	M.	48/50	75.05665 /191	Forme complète et diffuse ~~et mixte~~ dépressive probable, rebelle aux antiparkinsoniens classiques, aux anxiolytiques puis à la Dopa ; régression par amélioration du climat psychologique (retour en Afrique du Nord) sous anxiolytiques.

Moyenne des 2 tests

± S.E.M.

t (2,57)
*

ROM...	M.	47/52	75.10193 /221	Forme tremblante typique au reposé du MSD progressivement complétée, rebelle à la Dopa, puis au TRY ; régression importante grâce à la Bromocriptine.
COL...	F.	45/46	75.07137 /237	Forme tremblante unilatérale puis complète développée après la pose d'une valve de Holter après ablation d'un méningiome de la faux ; inefficacité de la Dopa (ablation ou lésion du striatum ?)
BER...	M.	63/67	76.03324 /245	Forme tremblante post-encéphalitique probable puis complète, avec paralysie inter-nucléaire et hypotension orthostatique ; aucun effet de la Dopa.

Moyenne des 3 tests incomplets

± S.E.M.

t (2,45)
*

Moyenne des 5 tests

± S.E.M.

t (2,31) et (3,36)
* * *

MALADIE DE PARKINSON

FORMES REBELLES A LA DOPA

PROB.	HVA AV	HVA AP	% Théor.	Δ HVA	% Théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	%Théor.	Δ 5HIAA	%Théor.	Δ HVA/ Δ 5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
12,3	16	47	36,0%	31	35,3%	32	47	55,7%	15	28,3%	2,066	1,000
17,6	45	118	74,3%	73	63,5%	35	78	64,6%	43	50,6%	1,698	1,513
14,9	30,5	82,5	55,1%	52	49,4%	33,5	62,5	60,1%	29	39,4%	1,793	1,320
±2,6	±14,5	±35,5	±19,1%	±21	±14,1%	±1,5	±15,5	±4,4	±14	±11,1%	±0,204	±0,264
0,49 N.S.	1,07 N.S.	1,67 N.S.		1,54 N.S. 0,24 N.S.		2,46 *	1,57 N.S.		1,87 N.S. 1,72 N.S.		2,25 N.S.	0,52 N.S.
11,2		70	56,1%				33	42,9%				2,121
17,8		23	14,4%				89	72,9%				0,258
20,3		14	8,1%				102	73,3%				0,137
16,4	(30,5)	35,7	26,2%	(5,2)		(33,5)	74,7	63,0%	(41,2)		(0,127)	0,478
±2,7		±17,4	±15,1%				±21,2	±10,1%				±0,691
0,33 N.S.		3,25 *		1,05 N.S.			1,32 N.S.		1,53 N.S.			1,81 N.S.
15,8	(30,5)	54,4	37,8%	(23,9)		(33,5)	69,8	61,9%	(36,3)		(0,658)	0,779
±1,7		±18,7	±12,6%	±35,1			±12,9	±5,7%	±15,8		±1,238	±0,394
0,57 N.S.		3,33 * *		2,01 NS 0,52 N.S.			1,92 N.S.		1,64 NS 2,00 N.S.		1,01 N.S.	1,65 N.S.

3) Maladie de Parkinson intolérante ou même aggravée par la Dopa

Nous n'avons rassemblé dans cette série qu'un seul test complet, 2 simplifiés et 1 dosage basal ; il s'est essentiellement agi de troubles d'ordre neurovégétatif (nausées et vomissements) de céphalées ou de sensations ébrieuses ou encore de dyskinésies bucco-faciales.

a) L'HVA a un taux de bas exceptionnellement bas (10,5 ng/ml sur 2 résultats), ce qui est significatif malgré ce petit effectif.

Pourtant sous Probénécide l'ascension et l'accumulation se fait mieux que dans le groupe précédent, à des pourcentages respectifs de 88 et 58% ; ce qui n'empêche pas le dosage moyen de la 2ème PL d'être assez nettement abaissé en valeur absolue (89 ng/ml contre 172 chez les témoins).

b) Le 5-HIAA a un taux de base habituel ; sous Probénécide, l'accumulation ne s-effectue qu'à 76% de la normale.

c) Les rapports : - celui des augmentations est voisin de la normale ;
- celui des dosages de la 2ème PL est constamment abaissé, ce qui traduit bien l'influence du taux basal d'HVA effondré.

d) *On retiendra donc ce taux basal d'HVA extraordinairement faible, qui greffe son influence particulière sur un profil biologique proche de celui de la maladie de Parkinson évoluée, avec atteinte concomittante du métabolisme de la Dopamine et à un degré moindre de la Sérotonine.*
En outre, le renouvellement sous Probénécide se fait assez correctement, comme dans les groupes répondant à la Dopa, condition peut-être indispensable à un métabolisme de la Dopa administrée, et par là aux réactions d'intolérance médicamenteuse. Peut-on vérifier que le système dopaminergique "au ralenti" ne puisse tolérer l'afflux iatrogène de Dopa, et que celle-ci, déviée des sites nigro-striataux, produise des effets indésirables au niveau d'autres récepteurs ?
Rappelons en effet que la Dopamine constitue également le précurseur immédiat de la Nor-Adrénaline, sous l'action de la Dopamine-béta-hydroxylase, et qu'elle pourrait

Nom	Sexe	Age Début /Test	Obs. /Test.	RESUME CLINIQUE
JIG...	M. 1	53/68	75.02203 /176	Forme complète progressivement développée au décours d'un syndrome dépressif rebelle, avec hallucinations délirantes, atteinte des fonctions supérieures par atrophie cérébrale mixte et vermienne ; aggravation lors d'un surdosage d'Amantadine. L'essai de la Dopa entraîne des céphalées et des sensations ébrieuses environ 10 mn après la prise.

t (2,78)
*

ROU...	F.	61/66	75.11827 /217	Forme progressivement complète ; résultats très fluctuants des diverses thérapeutiques ; nausées lors d'un premier essai de Dopa - Amantadine puis dyskinésies bucco-faciales après 2 jours d'amélioration par Modopar-Phénergan ; Dopa mieux supportée sous d'autres présentations et associations mais sans efficacité notable à lui attribuer.
BUR...	F.	35/36	76.04410 /246	Forme juvénile tremblante apparue dans le décours d'un épisode grippal, puis hypertonie posturale avec signe du jambier antérieur ; petite amélioration surtout subjective au MSG ; atteinte prédominant au MSG et au MID ; insomnie, hypersalivation ; aggravation progressive, sur laquelle la Dopa ne peut rien, tout en provoquant nausées et vomissements malgré les traitements symptomatiques adéquats.
GAR...	M.	37/64	75.05669 /231b	Forme juvénile tremblante du MSD rapidement diffusée puis monoplégie du MSD et troubles phasiques récidivant au MSG et aux MI dans les années suivant une intervention stéréotaxique efficace, puis comitialité, troubles de la marche, de l'équilibre, du sommeil et détérioration mentale croissante. La Dopa entraîne des dyskinésies bucco-faciales ; inefficacité également du TRY.

Moyenne des 3 tests incomplets

± S.E.M.

t (2,78) ou (2,57)
* *

Moyenne des 4 tests

± S.E.M.

t (2,57) ou (2,45)
* *

EFFETS INDESIRABLES OU AGGRAVATION PAR LA DOPA DU SYNDROME PARKINSONIEN.

PROB.	HVA AV	HVA AP	% Théor.	Δ HVA	% Théor.	5HIAA AV	5HIAAAP	%théor.	Δ5HIAA	% Théor	ΔHVA/ Δ5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
10,0	10	77	65,0%	67	88,3%	22	60	87,3%	38	96,9%	1,763	1,283
0,85	1,89	1,29		0,85		0,14	1,16		1,12		1,71	0,46
N.S.	N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
20,5		81	46,5%				88	62,6%				0,920
20,9		110	62,6%				113	78,9%				0,973
	11					34						
20,7	11	95,5	54,5%	(84,5)		34	100,5	70,7%	(66,5)		(1,270)	0,950
±0,2		±14,5	±8,0%				±12,5	± 8,1%				±0,027
0,36	1,83	1,51				1,72	1,63		1,86			1,67
N.S.	N.S.	N.S.		3,42 N.S.		N.S.	N.S.		N.S.			N.S.
17,1	10,5	89,3	58,0%	(78,8)		28,0	87,0	76,3%	(59)		(1,336)	1,027
±3,6	±0,5	±10,4	±5,8%	±11,8		±6	±15,3	±7,2%	±21,0			±0,115
0,20	2,72	2,03		0,67 N.S.		1,18	0,97		0,68 N.S.			1,72
N.S.	±	N.S.		1,74 N.S.		N.S.	N.S.		1,42 N.S.			N.S.

même avoir une incidence sur le métabolisme de la sérotonine (voir dans le dernier chapitre le cas d'un test pratiqué sous Dopa).

D'autre part P. MATHIEU et Coll. ont mis en évidence la production de métabolites toxiques de la Dopamine, comme par exemple les dérivés para-O-méthylés.

On peut également invoquer un processus plus simple, surtout dans le cas de mouvements anormaux, notamment pseudo-choréïques, invoquant une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques liée à une privation prolongée de la Dopamine mais notre taux basal n'est guère en faveur d'un tel processus.

A-7 - CONCLUSIONS

On peut schématiser les résultats obtenus dans les maladies de Parkinson de la façon suivante :

1) Nos données confirment celles de la littérature en ce qui concerne la faiblesse du taux d'HVA basal. Il existe une proportionnalité entre cette faiblesse et la réponse à la Dopa et également avec le degré d'évolution de la maladie :

les taux les plus bas ont été observés chez les malades intolérants à la Dopa ; par contre, ceux qui ne répondent pas au traitement ont des taux proches de la normale.

2) Il apparaît que l'implication du système sérotoninergique concerne les Parkinson tremblants dont le renouvellement en 5 HIAA est abaissé.

3) Le fait qui nous apparaît le plus original a trait aux différences entre les données des catabolites "de base" et le renouvellement de ceux-ci sous Probénécide : ces 2 résultats ne varient pas forcément dans le même sens, un renouvellement conservé ou modérément abaissé témoigne d'une maladie peu évoluée, ou même très récente, qui réagira à la Dopa avec peut-être une intolérance, et ceci d'autant plus que l'HVA basal est faible. A l'inverse, un faible renouvellement des catabolites sous Probénécide (HVA et aussi 5 HIAA) signifie que la pathologie dégénérative est évoluée, souvent ancienne, et qu'elle ne répondra pas à la Dopa, et ne développera pas d'effet secondaire.

4) On pourrait résumer ces propositions en disant que le renouvellement sous Probénécide apprécie la "vitalité" des différents systèmes, et par là le degré d'évolutivité et le pronostic thérapeutique de la maladie ; alors que le dosage basal des catabolites ne permet que de préjuger de l'atteinte du système monoaminergique, permettant de définir un profil général du Parkinson où l'HVA de bas est constamment bas, à l'exception des formes uniquement tremblantes.

Il apparaît une complémentarité entre ces informations :
le renouvellement sous Probénécide serait l'argument pronostic et évolutif ;
le dosage basal ne serait qu'un élément diagnostique.

III - B - LES AUTRES SYNDROMES PARKINSONIENS OU ASSIMILES

1) Le syndrome de dégénérescence nigro-striatale d'ADAMS-VAN BOGAERT - VANDER EECKEN

Ce syndrome a fait l'objet d'une thèse récente (F. GRANGE, 1976) et nous ne reviendrons pas sur sa définition anatomo-clinique.

6 malades ont subi le test au Probénécide (l'un d'entre eux à deux reprises) et nous publions donc 3 tests complets accompagnés de 4 tests simplifiés.

a) L'HVA : - son taux de base est particulièrement bas chez les 3 sujets ayant subi le test complet au point d'être significativement (*) différent de celui des témoins avec 18,3 ng/ml contre 47 ;

- le dosage après Probénécide est globalement effondré, à l'exception d'un seul sujet, ce qui ne l'empêche pas d'être significativement différent des témoins, au coefficient de probabilité $p < 0,05$ pour chaque série partielle, et à $p < 0,01$ pour l'ensemble des 7 résultats, avec moins de 60 ng/ml contre 172 et avec des pourcentages moyens des valeurs théoriques inférieures à 40%.

- L'augmentation sous probénécide de l'HVA est inférieure à 40 ng soit un pourcentage inférieur à 40% ; l'échantillon trop réduit et la variance trop élevée ne permettent pas d'atteindre une différence significative.

b) Le 5-HIAA : - son taux de base peut être considéré comme normal si l'on se réfère aux 86 malades "témoins" ; sous Probénécide l'augmentation et l'accu-

RESUME CLINIQUE

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST	
LEB...	M	61/63	72.00297 /29	Troubles de la marche et du contrôle vésical, paraparésie spasmodique en flexion, avec hypertonie et petit élément strié aux MS et à la nuque ; fasciculations des mollets et de la langue, rire et pleurer spasmodiques, fausses routes alimentaires, dysphonie. Echec de l'Amantadine et de la Dopa, insomnie considérable sans SP ni SL mais hallucinations avec monologue permanent ; atteinte anatomique putamino-nigrique.
MON...	M	65/66	74.10589 /160	Syndrome strié akinéto-hypertonique + chutes par rétropulsion + détérioration intellectuelle avec atrophie mixte considérable à la PEG fasciculations des membres ; parole rapide et emportée mais voix monotone et sans timbre, EMG progressivement perturbé dans le sens d'une atteinte de la Corne Antérieure ; insomnie majeure sans SP ni SL, effet bénéfique de l'Amantadine (sur l'équilibre et la rapidité des mouvements).
VEN...	M	67/72	75.06361 /194	Difficultés pour parler et se mouvoir, surtout pour démarrer et s'arrêter, jugulé par Artane puis syndrome akinéto-hypertonique majeur avec astasie abasie, trépidante ; rémission de 3 mois par la Dopa puis adjonction de troubles de la vigilance diurne et onirisme, de fuites urinaires, de dysphagie et de dysphonie croissantes et inéluctables (suite plus loin)

Moyenne des 3 tests

± S.E.M.

t (2,45) et (3,71)

* **

VEN...	M.	67/73	75.06361 /213	Même malade après un accident vasculaire cérébral dans le territoire sylvien droit, avec hémiparésie régressive, ainsi que les autres troubles, sous Artane et Dopa + Inhibiteur, ne laissant persister que les troubles de la phonation et de la déglutition.
BER...	M.	62/72	74.09014 /155	Syndrome strié et pseudo-bulbaire + incontinence urinaire, troubles du comportement, mouvements choréïques aux MS, signes EMG d'Atrophie Neurogène Périphérique surtout distale ; grosse détérioration psychométrique ; placé en milieu psychiatrique après stabilisation par Amantadine et Dopa.
SAR...	F.	63/64	75.05882 /215	Syndrome strié complet - syndrome pseudo bulbaire - activité choréoathétosique et parfois myoclonique réalisant une «main instable» (rubro) thalamique, ou la «main d'accoucheur myoclonique» ; régression transitoire sous Prétonine puis Dopa ; sommeil désorganisé avec raréfaction considérable du SP sous Dopa:
ROL...	M.	49/53	72.02538 /233	Troubles de l'équilibre et de la marche par syndrome strié akinéto-hypertonique sur terrain dépressif et mélancolique ; action transitoire de l'Amantadine puis de la Dopa mais leur suppression entraîne un mutisme akinétique avec myoclonies de la face et du MS , petite détérioration psychométrique ; hyposomnie globale avec peu de SP et de SL.

Moyenne des 4 tests

± S.E.M.

t (2,37) et (3,50)

* *

Moyenne des 7 tests
± S.E.M.

t (2,23) et (3,17)

* **

SYNDROME D' ADAMS - VAN BOGAERT VANDER EECKEN ou

Dégénérescence Striato-Nigrale

PROB.	HVA AV	HVA AP	% Théor.	ΔHVA	% Théor:	5HIAA AV	5HIAA AP	% Théor.	Δ5 HIAA	% Théor.	Δ HVA/ Δ5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
18,3 ±4	47 ±8	172 ±30		125 ±28		21 ±3	114 ±19		93 ±20		1,344 ±0,1	1,509 ±0,2
15,5	23	40	27,0%	17	16,3%	19	46	43,3%	27	37,3%	0,630	0,870
20,0	16	55	32,0%	39	28,4%	41	143	104,3%	102	91,5%	0,382	0,385
14,6	16	65	45,5%	49	49,2%	32	124	123,8%	92	137,5%	0,533	0,524
16,7 ±1,7	18,3 ±2,3	53,3 ±7,3	34,8% ±5,5%	35 ±9,4	31,3% ±9,6%	30,7 ±6,4	104,3 ±29,7	90,5% ±24,2%	73,7 ±23,5	88,8% ±19,9%	0,475 ±0,077	0,511 ±0,155
0,29 N.S.	2,65 *	2,94 *		2,37 *		1,57 N.S.	0,29 N.S.		0,61 N.S.		5,99 * *	3,44 *
				0,32 N.S.					0,05 N.S.			
9,2		61	53,4%				90	142,3%				0,678
11,5		34	26,9%				80	165,9%				0,425
28,0		118	55,0%				156	81,3%				0,756
9,0		34	30,1%				63	101,8%				0,540
14,4 ±4,5	(18,3)	61,7 ±19,8	41,3% ±7,4%	(43,4)		(30,7)	97,2 ±20,4	122,8% ±19,1%	(66,6)		(0,652)	0,635 ±0,076
0,65 N.S.		2,89 *		1,19 N.S.			0,60 N.S.		1,72 N.S.			3,70 * *
15,4 ±2,6	18,3 ±2,3	58,1 ±11,1	38,6% ±4,7%	(39,8)		30,7 ±6,4	100,3 ±15,7	109,0% ±15,2%	(69,6)		(0,572)	0,580 ±0,067
0,64 N.S.	2,65 *	4,04 * *		0,77 N.S.		1,57 N.S.	0,56 N.S.		0,75 N.S.			3,57 * *

mulation se fait de façon normale en moyenne.

c) Les rapports : celui des augmentations des 2 catabolites des monoamines est constamment et remarquablement effondré avec une différence largement significative à $p < 0,01$ malgré le petit nombre de cas.

Le rapport des dosages de la 2ème P.L. est également effondré de façon spectaculaire, approchant la significativité à $p < 0,01$ avec les 3 tests complets et l'atteignant sur les 4 tests incomplets et sur l'ensemble de la série.

d) *En somme le profil neurochimique de la dégénérescence nigrostriatale ne diffère pas de celui des Parkinson évolués akinétohypertoniques bien qu'il présente des taux moyens d'HVA significativement plus faibles que les formes complètes et ne peut donc constituer un argument diagnostique. Pourtant l'atteinte anatomique initialement néostriatale est différente et il aurait été séduisant de trouver comme certains auteurs (Rev. Neuro. 74 n° 7 p. 130 ANDRÉ-ROYET-DUC. La D. Striatonigrique d'A.V.B. peut-elle être diagnostiquée du vivant du malade ?) un renouvellement exagéré de l'HVA par emballement nigral secondaire à la lésion du récepteur. Nous n'avons jamais retrouvé ce résultat quelle que soit l'évolution de la maladie. Au contraire, le renouvellement de l'HVA est parmi les plus bas. Doit-on l'expliquer uniquement par l'atteinte connue du locus Niger dans la maladie ou bien la lésion striatale intervient-elle dans cette baisse plus importante que dans les moyennes des Parkinson ? Cette hypothèse permettrait également d'expliquer l'effondrement du renouvellement des Parkinson évolués où l'atteinte anatomique striatale est constante.*

Il faut enfin noter comme le souligne GRANGE, que le métabolisme sérotoninergique est ici respecté alors que nous l'avons vu souvent modifié dans le Parkinson surtout dans les formes tremblantes. Ce point biologique est à notre avis le seul élément différentiel entre ces 2 pathologies.

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE
LAR...	M	44/46	72.03628 /05	Syndrome extrapyramidal hypertonique + atteinte du tronc cérébral avec paraparésie spasmodique + lenteur et limitation des mouvements oculaires automatico-réflexes et de poursuite, surtout vers le bas ; sommeil pauvre en SP. la nuit et hypoéveil diurne, évoquant une atteinte mesencéphalique.
GOD ...	M.	66/66	73.02197 /19	Manifestations lacunaires avec dysarthrie puis syndrome extra-pyramidal et pseudo-bulbaire avec paralysie labio-glosso-pharyngée et paralysie de l'élévation du regard et de la convergence , hyposomnie quantitative et qualitative évoquant une lésion médiane du tronc cérébral.
HOR...	M.	62/63	73.06004 /58	Chutes, dysphonie, dysphasie, paralysie automatico-volontaire du regard vertical d'abord vers le bas, puis akinéto hypertonie avec opisthotonos , pleurer spasmodique + hyposomnie mixte , échec de la Dopa, et de la Prétonine + Exitus rapide. Vérification confirmative.
GAR...	M.	58/60	74.07461 /140	Syndrome extrapyramidal complet sur terrain dépressif rebelle au Lithium, jugulé par Amantadine puis syndrome pseudo-bulbaire + incontinence + ophtalmoplégie verticale automatico-volontaire et non réflexe , sommeil désorganisé SP et SL de durées réduites , recrudescence de la rigidité facio-tronculaire lors de l'arrêt de la Dopa.
Moyenne des 4 tests ± S.E.M.				
t (2,37) *				
CHI...	F.	67/70	72.03184 /171	Syndrome akinéto-hypertonique, chutes par rétropulsion surtout après essai de Dopa ; troubles de la converge nce + Parinaud avec parésie du regard vers le haut surtout automatique et de poursuite et absence de saccades rapides ; stabilisation par la Dopa mais l'augmentation de la dose créée un syndrome confusoonirique (avec hallucinations).
NIE...	M.	60/69	75.06258 /195	Syndrome akinéto-hypertonique après tremblement d'action des Membres Inférieurs entraînant des chutes avec rétropulsion + dysphagie, dysphonie et pleurer spasmodique ; paralysie de l'élévation volontaire et automatique du regard ;dyssomnie avec très peu de SP.
DES...	F.	62/65	76.00908 /232	Hypertension ; troubles de l'équilibre et de la marche avec chutes, hypertonie axiale et au MSD ; dysarthrie, dysphagie bradykinésie , paralysie de la convergence, de l'accomodation, de la verticalité vers le bas et de la latéralité avec saccades rares ; la voie réflexe est intacte ; hyposomnie aux dépens du SP. Amélioration passagère par la Dopa.
DEG...	F.	63/66	74.08420 /151	Troubles de l'équilibre avec chutes et du comportement avec apragmatisme sur terrain dépressif ; hypertonie globale et activité athétosique du côté gauche ; détérioration évidente ; paralysie de la convergence puis ophtalmoplégie complète du regard vers le bas volontaire et automatique ; forte somnolence diurne ; incontinence totale - Exitus rapide - Vérification confirmative.
PER...	M.	47/48	74.07307 /272b	Bradykinésie, mâchonnements, apragmatisme progressif, aspect catatonique, donjuanisme, puis chutes, atteinte des fonctions supérieures ; fixité oculaire, ophtalmoplégie verticale volontaire vers le haut puis subtotale, abolissant l'activité de poursuite, la convergence et la réactivité pupillaire ; EEG progressivement perturbé sous l'effet de la SLI ; éveil quasi permanent sur 24 h sans SP et atteinte probable des récepteurs post-synaptiques vu les effets restreints de l'injection d'Apomorphine.
Moyenne des 5 tests ± S.E.M.				
t (2,57) ou (2,45) * *				
Moyenne des 9 tests ± S.E.M.				
t (2,26) ou (2,23) * *				

SYNDROME DE STEELE-RICHARDSON

et OLSZEWSKI

PROB.	HVA AV	HVA AP	% Théor.	Δ HVA	% Théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	% Théor.	Δ 5HIAA	% Théor.	Δ HAV/ 5 HIAA	HVA AP/ 5 HIAA AP
18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
17,5	48	210	132,6%	162	141,6%	24	110	91,7%	86	102,0%	1,833	1,909
13,9	21	149	107,0%	128	133,5%	8	30	31,5%	22	35,1%	5,818	4,967
6,0	46	48	49,4%	2	3,6%	31	51	123,4%	20	132,3%	0,100	0,941
29,0	10	168	76,5%	158	91,1%	49	286	144,0%	237	154,3%	0,667	0,568
16,6 ±4,8	31,25 ±9,4	143,75 ±34,4	91,37% ±18,1	112,5 ±37,6	92,45% ±31,6%	28 ±8,5	119,25 ±58,1	97,65% ±24,5%	91,25 ±50,9	105,9% 25,9%	1,233 ±1,384	1,575 ±1,042
0,28 N.S.	2,10 N.S.	0,62 N.S.		0,27 N.S.		0,85 N.S.	0,09 N.S.		0,03 N.S.		0,09 N.S.	0,07 N.S.
				0,03 N.S.					0,23 N.S.			
18,6		16	9,7%				85	66,7%				0,188
21,1						73	217	150,0%	144	135,8%		
14,5		82	57,6%				158	158,8%				0,519
	16					26						
	6					18						
18,1 ±1,9	11,0 ±5,0	49,0 ±33,0	33,6% ±23,9%	(38,0)		39,0 ±17,1	153,3 ±38,2	125,2% ±29,3%	144 -	135,8% -	(0,264)	0,320 ±0,169
0,04 N.S.	2,64 *	2,31 N.S.		1,18 N.S.		1,37 N.S.	1,04 N.S.		1,04 N.S.			3,43 *
									0,18 N.S.			
17,2 ±2,7	24,5 ±7,4	112,2 ±30,7	72,3% ±17,8%	(87,7)		32,7 ±8,2	133,9 ±34,9	109,4% ±18,0%	101,8 ±40,8	111,9% ±20,9%	(0,861)	0,718 ±0,814
0,23 N.S.	2,06 N.S.	1,38 N.S.		0,60 N.S.		1,15 N.S.	0,44 N.S.		0,19 N.S.			0,86 N.S.
									0,09			

2) Le syndrome de STEELE-RICHARDSON et OLSZEWSKI OU OPHTALMOPLEGIE SUPRA-NUCLEAIRE.

Ce syndrome bien particulier a fait également l'objet d'une thèse récente (B. LAURENT en 1976) à laquelle nous renvoyons le lecteur.

Nous avons pu colliger les résultats de 9 malades, 4 tests complets, 2 tests simplifiés deux dosages de base at un test ne comportant que les dosages du 5-HIAA et du Probénécide, un composé parasite ayant perturbé la mesure spectrofluorométrique de 1-HVA.

a) Le taux de l'HVA : - de base est identique à celui de la maladie de Parkinson c'est-à-dire abaissé, à la limite de la significativité avec $p < 0,05$, sauf pour les 2 dosages de base isolés.

- sous Probénécide d'augmentation s'effectuent de façon sub-normale, sauf pour les 2 tests simplifiés qui n'accumulent que à 33% de la normale ;

b) Le taux du 5-HIAA : - de base peut être considéré comme normale malgré la valeur élevée du test perturbé par l'aspirine

- après Probénécide le taux est normal ou légèrement augmenté autour de 110% des résultats théoriques, mais il faut noter la très grande dispersion des résultats ;

c) Les rapports : pratiquement normaux pour les 4 tests complets ; ils s'effondrent à cause des taux d'HVA des tests partiels.

d) *Le profil biologique de la malade n'est donc pas différent de celui de la maladie de Parkinson akinétohypertonique peu évoluée. Notons comme pour la dégénérescence striatonigrique le respect du système indolaminergique et la baisse modérée du renouvellement de l'HVA sous probénécide. Il ne semble pas exister de relations entre ce taux et la réponse à la dopa, dont on sait l'inef - ficacité presque constante dans la maladie.*

3) Le syndrome de SHY-DRAGER

Nous n'avons pu retenir que 3 malades atteints de la maladie ; parmi eux 2 ont subi le test complet, l'autre le test simplifié.

Notons que pour les 2 premiers, les taux d'HVA sont apparus si faibles en spectrophotométrie, avec des "taux inférieurs à 10".

a) L'HVA :

- le taux de base est donc inférieur à 10 ng/ml, ce qui est exceptionnellement bas pour avec moyenne, que nous avons calculée à 6 ng, résultat significatif au taux $p < 0,05$.
- le taux après Probénécide est également grevé d'un chiffre approximatif, réalisant une moyenne de 34 ng ou de 27 ng en tenant compte du test partiel, ce qui serait déjà faible pour un taux de base et ne représente pas 20% du taux normal ; il va sans dire que ce résultat étonnemment bas est hautement significatif au taux $p < 0,05$ et approche le taux $p < 0,01$ malgré l'effectif de 3.
- L'augmentation réalisée est évidemment très faible (25% de la normale environ), mais l'écart excessif entre les 2 valeurs ne fournit pas une différence significative.

b) Le 5-HIAA : - le taux de base est également très faible (14 ng/ml), surtout si on le compare à celui des 86 sujets de référence ;

- le taux sous Probénécide est également bas autour de 60% de la normale

- de même que l'augmentation qui présente une grande variance et dont l'évaluation en fonction des dosages théoriques est gênée par une valeur extrêmement basse ;

c) Les Rapports : ils sont abaissés nettement et de façon presque significative sur les 2 tests complets, et au coefficient $p < 0,05$ au niveau de la 2ème P.L. du test simplifié et de l'ensemble de la série.

d) *On peut donc retenir, malgré le faible échantillon analysé, que le taux de base des métabolites est effondré comme jamais nous ne l'avons observé pour l'HVA ; que le Probénécide révèle un déficit encore plus spectaculaire du système dopaminergique, accompagné d'une atteinte du système sérotoninergique.*

Le Shy-Drager peut donc s'individualiser par l'effondrement des taux de base et du renouvellement des 2 catabolites à un niveau que nous n'avons jamais noté dans le Parkinson au point de réaliser une différence significative avec le groupe des formes complètes en ce qui concerne le dosage de l'HVA dans la PL après Probénécide ($p < 0,05$). L'atteinte nor-adrénergique centrale majore-t-elle la baisse d'HTA ? Surtout, le rôle des lésions médullaires est certain

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE
PIE...	M.	54/58	74.04919 /247	Troubles sphinctériens vésicaux à type de mictions nocturnes urgentes, d'incontinence, avec hypertonie extrapyramidale diffuse, plus nette du côté D avec démarche hésitante, ébrieuse, aréflexie du côté gauche, dysphagie, fasciculations aux MI puis de la langue avec dysphonie et dysarthrie presque cérébelleuse ; akinéto-hypertonie rebelle, avec un petit syndrome spino-cérébelleux et tremblement fin des extrêmites ; hypertension artérielle accentuée par essai de Bromocriptine puis de la Dopa, avec lipothymies , chutes ; sudation et oculo-motricité normales ; atrophie neurogène périphérique diffuse.
TA Debout : 6,5 cm Hg TA Couché : 11 -				
GIR...	M.	61/62	74.07297 /142	Tremblement ancien de l'hémicorps gauche, puis malaises, vertiges et dérobement des jambes lors de l'orthostatisme, insensibilités à la Dihydro Ergotamine (DHE) ; rigidité surtout aux MI ; hypokinésie, défaillance des contrôles sphinctériens mais pollakiurie après prostatectomie pour adénome ; fasciculations aux MI ; hypohidrose ancienne ; durée de sommeil normale mais seules 21' sur les 111' de SP présentent une résolution totale du tonus musculaire ; signes discrets d'Atrophie Neurogène Périphérique. Echec de la Dopa.
TA Debout : 8 cm Hg TA Couché : 13 -				

Moyenne des 2 tests

± S.E.M.

t (2,57)

*

BER...	M.	63/67	76.03324 /245	Encéphalite léthargique à 15 ans avec hypersomnie pendant 1 mois puis tendance à la somnolence pendant 10 ans. Tremblement de repos, surtout du côté D, avec petite hypertonie et discrète akinésie diffuses, voix monotone ; paralysie de la convergence et de l'élévation du regard, avec gêne à l'abaissement ; absence du réflexe photomoteur ; cécité corticale durant 15 mn par ischémie cérébrale postérieure. Echec de la Dopa. Hypotension artérielle orthostatique.
TA Debout : 13 cm Hg TA Couché : 17 -				

Moyenne des 3 tests

± S.E.M.

t (2,45)

*

SYNDROME DE SHY - DRAGER

PROB.	HVA AV	HVA AP	% Théor.	Δ HVA	% Théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	% Théor.	Δ 5HIAA	% Théor.	Δ HVA/ Δ 5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
18,3 ±4	47 ±8	172 ±30		125 ±28		21 ±3	114 ±19		93 ±20		1,344 ±0,1	1,509 ±0,2
17,0	7	61	39,2%	54	48,3%	18	77	66,0%	59	73,1%	0,915	0,792
3,5	5	7	8,4%	2	4,7%	10	12	49,5%	2	0	1,000	0,583
10,2 ±7,7	6 ±1	34 ±27	23,8% ±15,4%	28 ±26	26,5% ±21,8%	14 ±4	44,5 ±32,5	57,7% ±11,7%	30,5 ±28,5	36,5% ±36,5%	0,918 ±0,058	0,764 ±0,130
1,07 N.S.	3,06 *	2,64 *		1,99 N.S. 0,10 N.S.		0,81 N.S.	1,92 N.S.		1,70 N.S. 0,55 N.S.		2,50 *	2,18 N.S.
20,3 – 0,21 N.S.	(6)	14 – 2,15 N.S.	8,1%	(8) 0,49 N.S.		(14)	102 – 0,26 N.S.	73,3%	(88) 0,58		(0,091)	0,137 – 2,80 *
13,6 ±5,1	(6) ±1	27,3 ±16,9	18,6% ±10,3%	(21,3)		(14) ±4	63,7 ±26,8	62,9% ± 7,0%	(49,7)		(0,429)	0,429 ±0,200
0,72 N.S.	3,06 *	3,45 *		0,38 N.S.		0,81 N.S.	1,57 N.S.		0,92 N.S.			3,55 *

puisque l'on sait l'existence au niveau médullaire de systèmes dopa et séroto - ninergiques. L'importance de la provenance sérotoninergique médullaire explique la chute du 5 HIAA dans la maladie.

4) **Le syndrome de CREUTZFELDT-JAKOB :**

Nous avons dénombré 4 malades suspects de ce syndrome, 2 ont subi un test complet, 1 autre un test simplifié, le dernier un test complet pour lequel le dosage de l'HVA de la 2ème PL a été perturbé par un composé parasite probablement médicamenteux.

a) L'HVA :

- le taux de base présente une anomalie particulièrement rare dans les autres syndromes parkinsoniens :
  il se trouve très nettement élevé, à 90 ng pour les 2 complets, et à 85 ng pour la série des 3 tests, frisant de très près le coefficient $p < 0,05$ de significativité.
- le taux après Probénécide est également élevé mais à un moindre degré au niveau de la série complète, avec 112% de la normale.
- l'augmentation enregistrée se trouve dont être abaissée autour de 75% de la normale du fait de l'élévation du taux basal plus importante que celle du 2ème temps.

b) Le 5-HIAA :

- le taux de base est également élevé, sans l'être toutefois de façon significative.
- sous probénécide l'augmentation et le renouvellement se font de façon tout à fait normale et même augmentée si l'on s'en réfère aux droites de régression de B. RENAUD.

c) Les rapports se distribuent assez largement de part et d'autre des valeurs normales.

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE
TOU ...	F.	64/66	72.06046 /10	Syndrome parkinsonien complet survenant sur un terrain dépressif chronique après un coma profond côté P4 avec rétention urinaire réflexe et atonie intestinale ; désintégration majeure du langage, syndrome confusodémentiel avec agitation cédant au valium avec hallucinations visuelles et onirisme lors d'endormissements brusques diurnes ; fibrillations musculaires avec amyotrophie, et activité myoclonique diffuse mal rythmée, calmée par Dépakine au détriment du niveau de vigilance ; évolution vers un état grabataire en chien de fusil et triple flexion des membres, ne mobilisant que la tête. Biopsie cérébrale : gliose compatible avec un syndrome de Creutzfeldt Jakob.
CAS...	M.	54/55	75.08589 /209	Akinésie du MSG et du visage, marche précautionneuse, hypertonie variable surtout à G, dans les positions dystasiques et oppositionnelles ; signes d'atteinte de la corne antérieure avec dysphonie variable, dysarthrie parétique, voix trémulante, fasciculations dans le territoire spinal et les bords de la langue ; syndrome pyramidal à G ; épisode de myoclonies pendant 30' alternant avec des paralysies ; état confusionnel avec grosse détérioration intellectuelle ; marche impossible après la PEG qui est sub-normale ; EEG un peu ralenti avec de petits troubles de vigilance notamment lors de l'épreuve d'hyperpnée (HPN). Exitus rapide malgré traitement par Amantadine à titre anti-viral ; pas de vérification anatomique.
Moyenne des 2 tests ± S.E.M. t (2,57) *				
VEY...	F.	60/61	74.00640 /115	Forme de Heidenhain probable d'un syndrome de Creutzfeldt Jakob, en raison de troubles des fonctions supérieures (amnésie antérograde, alexie, simultagnosie, acalculie, aphasie avec paraphrasies, apraxie d'habillage, de l'écriture, du tricotage, de la construction, du dessin et idéomotrice) ; cécité corticale (ne trouve plus les portes) ; paralysie de l'accomodation et de la convergence ; désorientation temporo-spatiale progressive ; détérioration mentale considérable ; apparition de secousses myocloniques brèves. EEG ralenti en permanence de façon diffuse, avec bouffées d'ondes lentes temporo-pariétales notamment par HPN ; forte hypersomnie (12 h/24) dont un endormissement diurne ; atrophie globale et symétrique, notamment postérieure à la PEG ; légère aneuploïdie au caryotype (6 mitoses sur 36)
	demi soeur comitiale			
MON ...	M.	50/51	76.02570 /238	Dysarthrie matinale, raideur et maladresse de la jambe droite, rendant la marche akinéto-spasmodique par syndrome pyramidal, avec peur de tomber, rétropulsion au démarrage et perte du ballant ; troubles de l'attention et de la compréhension, pallilalie, humour niais, adynamie, agressivité, grosse détérioration ; dysphonie dysphagie, abolition du nauséeux. Grosse atrophie frontale et insulaire gauche à la PEG et tracé EEG ralenti. Echec de la Dopa et de l'Amantadine.
Moyenne des 2 tests ± S.E.M. t (2,57) ou (2,78) * *				
Moyenne des 4 tests ± S.E.M. (2,37) ou (2,45) * *				

SYNDROME DE CREUTZFELDT JAKOB

PROB.	HVA AV	HVA AP	% Théor.	Δ HVA	% Théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	% Théor.	Δ 5HIAA	% Théor.	Δ HVA / Δ 5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
N° 18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
22,1	64	275	150,4%	211	152,9%	15	139	91,8%	124	110,7%	1,701	1,978
6,4	116	128	129,0%	12	20,9%	58	89	201,9	31	176,9%	0,910	0,387
14,2	90,0	201,5	139,7%	111,5	86,9%	36,5	114,0	146,8%	77,5	143,8%	1,439	1,767
±7,8	±26,0	± 73,5	±10,7%	±99,5	±65,0%	±21,5	±25,0	±55 %	±46,5	±33,1%	±0,417	±0,987
0,52	2,24	0,46		0,41		1,25	0		0,37		0,02	0,42
N.S.	N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
				0,80 N.S.					0,05			
20,0	75	(567 avec une impureté)	-	-	-	52	117	85,3%	65	65,4%		
20,9		100	56,7%				155	108,2%				0,645
20,4	75	100	56,7%	(25)		52	136	96,7%	(84)	65,4%	0,298	0,645
±0,4	-	-	-			-	±19	±11,4%		-		-
0,31	1,38	0,98		0,27		4,22	0,66		1,64			1,76
N.S.	N.S.	N.S.		N.S.		*			N.S.			N.S.
17,35	85	167,7	112,0%	(82,7)		41,7	125	121,8%	(83,3)	117,7%	(0,992)	1,340
±3,7	±11,2	±54,3	±28,3%			±13,4	±13,4	±27,1%		±32,4%		±0,547
0,17	2,42	0,08				1,95	0,44		0,14			0,35
N.S.	*	N.S.				N.S.	N.S.		N.S.			N.S.
				0,38 N.S.								

d) La valeur du taux basal d'HVA et de son pourcentage théorique après Probénécide se différencie de façon significative de celles des formes complètes de Parkinson ($p < 0,05$).

Le taux basal étonnemment haut chez nos malades atteints de Creutzfeldt - Jakob pose évidemment un certain nombre de questions :

. il faut noter tout d'abord que du fait de la rapidité d'évolution de la maladie, tous nos tests ont été réalisés dans les deux premières années de celle-ci ; il est possible que l'on soit dans la situation d'"emballement" nigral réactionnel à une atteinte du récepteur dopaminergique striatal, certaine dans la maladie.

. on sait par ailleurs l'influence de l'agitation locomotrice ou psychomotrice sur les taux d'HVA : peut-on admettre que les mouvements anormaux et les myoclonies contribuent à cette élévation ?

Au-delà des hypothèses pathogéniques, le fait biochimique nous apparaît important à souligner et mériterait confirmation sur une plus grande série.

C - CHORÉES

1) La chorée de Huntington

Nous avons pu rassembler 8 tests complets et 3 dosages de base pratiqués chez des malades présentant une chorée de Huntington assez typique, avec élément héréditaire certain.

a) L'HVA : a un taux de base moyennement abaissé (31,5 ng/ml) dans les 8 tests complets, mais de façon homogène, ce qui lui permet d'être significativement différente au coefficient de probabilité $p < 0,05$; cette différence statistique se retrouve dans le groupe des 3 dosages simples et sur la série de 11 résultats.

L'accumulation sous Probénécide et l'augmentation réalisée s'effectuent à près de 80% de la normale, ce qui est donc nettement supérieur aux taux de la maladie de Parkinson.

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE
MAR...	F.	50/52	72.05927 /02	Chorée de Huntington typique prédominant du côté droit et aux extrémités, atteignant ensuite la face ; dépression et mélancolie ; aggravation et insomnie sous neuroleptiques ; régression obtenue par Majeptil - Dogmatil.
(Père + 57 ; Grand-mère)				
RIV...	F.	24/29	72.06448 /04	Chutes par trépidations et trémulations involontaires et rebelles de tout le corps ; ataxie - projections des jambes - polygone élargi et signe de Romberg ; troubles oculo-moteurs des mouvements volontaires ; prédominance au MSD ; dysarthrie. Légère régression par Majeptil.
(Frère, Père, Oncles + 40 à 55)				
LAU...	F.	30/33	73.00625 /12	Chorée de Huntington prédominant à la face et aux M.S., - syndrome hérédo-cérébelleux avec chutes ; troubles de la coordination oculo-motrice proche du syndrome de Cogan ; survenue d'un état de mal épileptique transitoire par la suite ; Efficacité du Tiapride et du Rivotril.
(Frère, Père, Cousin germain)				
CAJ...	F.	45/48	74.09016 /165	Chorée de Huntington - dépression apragmatisme apraxie ; grosse détérioration mentale et grosse atrophie corticale à la P.E.G. ; ataxie, hypotonie ; aggravation des M.A. par la Dopa puis rémission par Dogmatil.
(Frère et 2 Soeurs)				
YES...	M.	30/36	75.02325 /179	Chorée de Huntington - démarche raide avec chutes, troubles phasiques et mnésiques ; irritabilité, grosse détérioration mentale et atrophie mixte à la PEG ; amélioration transitoire par Majeptil puis rémission par Tiapride.
(Père, 55 ans)				
MAZ...	M.	15/26	75.04052 /183	Chorée de Huntington typique - instabilité puis impotence totale troubles sphinctériens, indifférence, dysphagie, petit syndrome cérébelleux cinétique ; atrophie mixte diffuse à la PEG ; survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques ; effets bénéfiques du Témentil.
(Soeur + 10, Père 37 à 52 et grand-mère)				
SER...	M.	56/59	75.05812 /192	Chorée de Huntington sporadique apparue au décours d'une grande crise dépressive, avec troubles du somm de la compréhension, de la mémoire ; atteinte des nerfs crâniens avec hypoosmie, zone d'hypoesthésie péribuccale et parésie faciale à gauche, hypoacousie avec Weber latéralisé, nystagmus aux regards latéraux. Pas de détérioration psychométrique, atrophie mixte modérée. Rémission puis intolérance du Majeptil avec trismus et crises masticatoires.
TER...	F.	35/40	75.08779 /207	Chorée Huntington sporadique développée lors d'une crise dépressivo-anxieuse, avec irritabilité, troubles de la personnalité évoquant l'hystérie, signes neuro-végétatifs d'hypotension orthostatique, hémicrânies pulsatiles, dyssomnie avec tendance narcoleptique accompagnée de M.A. et d'onirisme important. Grosse détérioration par Dogmatil puis Tiapride et Quitaxon.
(Filles :- Maladie de Little - athétose + hémiplégie)				
Moyenne des 8 tests ± S.E.M. t (2,20)				
ROD...	M.	41/41	74.10383 /169 b	Chorée de Huntington révélée par des maladresses professionnelles avec insomnie irritabilité et troubles mnésiques, puis accompagnée d'une hypertonie du MID sur un fond d'hypotonie généralisée ; peu de détérioration mentale mais atrophie cortico-sous-corticale diffuse ; amélioration subjective par Tiapride.
(Mère de 30 à 48, grand-père, tante, oncles et cousins germains)				
FOU...	M.	35/36	75.05573 /188 b	Chorée de Huntington irritabilité, détérioration psychométrique, instabilité cérébelleuse avec hypotonie globale ; amélioration transitoire par Dogmatil et Lithium, puis par des associations de Tiapride - Anafranil Diforène.
(Père A.O.P.C. ? grand-mère démence)				
BRA...	M.	26/29	75.11261 /272 b	Chorée de Huntington révélée par une irritabilité aggressive avec dépressions, puis des troubles de l'équilibre et de la marche avec chutes, inaptitude à la conduite automobile, un syndrome cérébelleux confirmé par l'étude du Réflexe H. ; grosse détérioration psychométrique sans atrophie cérébrale ni cérébelleuse ; sommeil nocturne haché, désorganisé, pauvre en SP - Echec de Majeptil, Haldol et Tiapride - Essai du Lioresal (+ Nozinan).
(Père de 45 à 56, Grand-mère)				
Moyenne des 3 dosages ± S.E.M. t (2,45) *				
Moyenne des 11 tests ± S.E.M. t (2,15) *				

CHOREE DE HUNTINGTON

PROB.	HVA AV	HVA AP	% Thior.	ΔHVA	% Thior.	5 HIAA AV	5 HIAA AP	% Thior.	Δ5 HIAA	% Thior.	ΔHVA/Δ5HIAA	HVA AP/5HIAA AP
18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
17,0	30	180	115,6%	150	134,2%	31	132	113,2%	101	124,2%	1,485	1,364
16,5	30	160	104,5%	130	119,0%	22	128	113,1%	106	135,3%	1,226	1,250
14,8	39	96	66,7%	57	56,7%	19	95	93,6%	76	11,6%	0,750	2,161
18,5	30	117	71,5%	87	72,8%	55	239	188,4%	184	203,6%	0,473	0,489
20,0	41	150	87,4%	109	85,7%	21	104	75,9%	83	83,5%	1,313	1,442
15,2	21	32	21,9%	11	10,7%	48	75	71,9%	27	38,4%	0,407	0,427
26,8	29	184	88,5%	155	95,6%	26	143	77,9%	117	83,4%	1,325	1,287
22,7	32	121	65,0%	89	63,1%	60	85	54,6%	25	21,6%	3,560	1,424
18,9	31,5	130,0	77,6%	98,5	79,7%	35,3	125,1	98,6%	89,9	100,2%	1,095	1,039
±1,4	±2,2	±17,9	±10,2%	±17,2	±13,6%	±5,8	±18,3	±14,7%	±18,1	±20,4%	±0,362	±0,203
0,18 N.S.	2,44 *	1,38 N.S.		0,92 N.S.		1,94 N.S.	0,43 N.S.		0,12 N.S.		0,56 N.S.	1,66 N.S.
				0,12 N.S.					0,06 N.S.			
	41					49						
	10					26						
	12					27						
	21,0	(130,0)		(109,0)		34,0	(125,1)		(91,1)			(1,196)
	±10,0					±7,5						
	2,88 *					1,92 N.S.						
	28,6	(130,0)		(101,4)		34,9	(125,1)		(90,2)			(1,124)
	±3,2					±4,5						
	2,61					1,95						

b) Le 5 HIAA : a un taux de base normal par rapport au groupe de référence de 86 malades ; l'accumulation et l'augmentation s'effectuent pratiquement à 100% de la normale.

c) Les rapports calculés entre les 2 catabolites se trouvent donc abaissés mais de façon non significative.

d) *Ces résultats confirment les nombreuses études de la littérature : l'impli cation des systèmes dopaminergiques n'est pas évidente à l'étude des taux d'HVA. Le respect nigral explique probablement la différence des taux par rapport à la maladie de Parkinson. La caractéristique de la chorée de Huntington réside dans la réduction massive des neurones gabaminergiques avec une chute de GABA et de son enzyme de synthèse (GAD) dans le striatum (E.D. BIRD 1974 - AGID 1975). La lésion de ce système de "Feed back" freinateur sur le locus pourrait s'accompagner d'un hyperfonctionnement dopaminergique : le dosage basal et le renouvellement de l'HVA n'appuient pas cette hypothèse. D'autres ex plications ont été proposées qui ne font pas appel à la théorie d'emballement dopaminergique : hypersensibilité du récepteur striatal, déséquilibre entre les activités dopa - minergiques du complexe striatal au profit du putamen et au détriment du noyau caudé (BERNHEIMER-HORNYKIEWICZ 1973 Brain amines in Huntington's chorea - Advances in Neurology - Revue Press - NY Vol. 1 p. 525-531)*

2) Dans les chorées chroniques autres que le Huntington

Nous avons rassemblé ici des mouvements choréiformes, hémiballiques, athétosiques et des mouvements involontaires à type de dyskinésie bucco-faciales spontanément ou à la suite d'une thérapeutique neurotrope.
Au total il s'agit de 6 tests complets et de 2 tests simplifiés.

a) L'HVA : Le taux de base est légèrement augmenté, mais présente une dispersion rarement observée (de 10 à 96 ng/ml) ; après Probénécide, il n'augmente que de 40% de la valeur théorique, mais un des tests qui répond très fortement empêche la moyenne obtenue d'être significativement diminuée.

L'accumulation obtenue se situe environ aux 2/3 de la valeur théorique, avec la même absence de significativité ; laquelle est pratiquement obtenue, toutefois, au taux de $p < 0,05$ sur l'ensemble des 8 dosages.

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE
DUM...	F.	05/18	72.05270/01	Chutes de type astatique jusqu'à 12 ans ; mouvements choréiformes du côté droit au repos, lors du sommeil et des actions, étendus au bassin et aux épaules, avec clonies de la langue et des doigts ; hypotonie, instabilité cérébelleuse, parole et rire explosifs - Echec du Majeptil, de l'Artane, du Clarmil et du Valium ; ondes lentes diffuses sur l'EEG, aggravées par la fermeture des yeux et la S.L.I. prolongée.
CHA...	F.	58/62	73.05586/49	Mouvements choréiformes de la bouche et des doigts, athétosiques des pieds et des orteils, avec syncinésies ; ataxie cérébelleuse et petite note pyramidale ; détérioration mentale ; tracé de sommeil riche en sommeil paradoxal - Amélioration par le Majeptil.
MOR...	F.	34/36	73.01974/67	Terrain dépressif anxieux insomniaque, névrotique, parfois maniaque ; détérioration progressive petit syndrome strié - paralysie d'élévation du regard de la convergence et du clignement. Secousses musculaires à type de tics, de rictus et de fibrillations sporadiques du visage et des membres inférieurs - Rémission partielle sous Dopa avec Quitaxon puis avec Prétonine et Dogmatil.
JUR...	F.	24/27	74.07638/141	Mouvements involontaires brusques des extrémités notamment, avec syncinésies au niveau des Membres Inférieurs ; irritabilité, névrose phobique et anxieuse ; influence nette de l'émotivité et du calcul mental ; bonne efficacité du Majeptil puis relais par des anti-migraineux ; aucune détérioration psychométrique, au contraire.
GER...	M.	25/25	74.05675/109	Intoxication mercurielle professionnelle avec tremblement intentionnel et d'attitude du MSG, généralisé par prise de Pénicillamine ; hypertonie du MSG - syndrome cérébelleux avec voix scandée ; activité chronique au niveau de la main D. Rémission partielle de l'activité choréo-athétosique par la Prétonine puis le Rivotril.
BLO...	F.	80/85	74.01977/145	Tremblement intentionnel et d'attitude de la face et des mains rebelle et même aggravé par l'Artane, proche d'une dyskinésie bucco-linguo-facio-masticatrice, avec hypertonie, piétinement, agitation anxieuse puis syndrome confuso-démentiel ; petite amélioration par Valium et Haldol puis rémission suppression des anti-cholinestérasiques.

Moyenne des 6 tests
± S.E.M.

t (2,26)
*

LOU...	M.	60/65	75.04844/186	Agitation atypique vers 7-8 ans ; mouvements brusques, désordonnés permanents, mal rythmés à partir de 60 ans, avec impatiences, démarche ébrieuse, asthénie, alaxie, agraphie indifférence, syndrome cérébelleux statique et dynamique ; tableau proche d'une chorée chronique ou d'une maladie des tics ; pas de détérioration psychométrique - Exitus rapide, après échec de Diportil et Tridocélan.
ROM...	M.	62/68	76.00111/222	Mouvements hémi-balliques pseudochoréiques du côté gauche succédant à des tremblements parkinsoniens lors d'un surdosage de Dopa se transformant en agitation choréique constante, stéréotypé partiellement jugulée par les associations Dopa - Parlodel, Disipal ou Diforène.

Moyenne des 2 tests
± S.E.M.

t (2,57)
*

Moyenne des 8 tests
± S.E.M.

t (2,20)
*

MOUVEMENTS ANORMAUX CHOREIFORMES

PROB.	HVA AN	HVA AP	% Thior.	ΔHVA	% Thior	5HIAA AN	5HIAA AP	% Thior	ΔSHIAA	% Thior.	ΔHVA/ΔSHIAA	HVA AP/5HIAA AP.
18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
11,6	96	138	108,7%	42	61,6%	8	69	86,6%	61	124,9%	0,689	2,000
14,9	86	134	92,7%	48	47,5%	25	62	60,7%	37	53,9%	1,298	2,161
34,0	10	162	68,2%	152	76,4%	15	73	31,6%	58	31,6%	2,621	2,204
8,5	20	32	29,0%	12	17,6%	16	49	83,8%	33	109,4%	0,364	0,653
21,0	57	66	37,3%	9	6,8%	25	166	115,3%	141	133,7%	0,064	0,398
7,0	32	48	46,9%	16	26,4%	46	64	132,8%	18	85,1%	1,079	0,750
16,2	50,2	96,7	63,8%	46,5	39,4%	22,5	80,5	85,1%	58	89,8%	0,802	1,201
±4,0	±14,5	±22,3	±13,1%	±22,1	±11,0%	±5,4	±17,6	±14,9%	±17,9	±16,6%	±0,382	±0,350
0,37 N.S.	0,18 N.S.	2,06 N.S.		2,23 / 1,42 N.S.		0,23 N.S.	1,29 N.S.		1,31 N.S. / 0,19 N.S.		1,25 N.S.	0,72 N.S.
16,3		155	102,2%				126	112,7%				1,230
11,3		51	40,7%				30	38,7%				1,700
13,8	(50,2)	103	71,3%	(52,7)		(22,5)	78	75,7%	(55,5)		(0,950)	1,321
±2,5		±52	±30,6%				±48	±37,0%				±0,276
0,65 N.S.		1,20		1,29 N.S.			0,88 N.S.		0,36 N.S.			0,85 N.S.
15,6	(50,2)	98,2	65,7%	(48,0)		(22,5)	79,9	82,8%	(57,4)		(0,836)	1,230
±3,1		±19,0	±11,3%	±22,1			±15,7	±13,1%	±17,8			±0,263
0,55 N.S.		2,19 *		2,19 NS / 1,36 N.S.			1,37 N.S.		1,33NS / 0,34 N.S.			0,75 N.S.

b) le 5 - HIAA : son taux de base se trouve être abaissé en comparaison des 86 tests de référence ; La réponse au Probénécide se fait en moyenne à 90% de la valeur théorique, malgré des résultats assez variables (de 18 à 141).

c) Les rapports des taux moyens des 2 catabolites se trouvent abaissés dans l'ensemble, par rapport à la normale.

d) *Dans ce groupe hétérogène de syndromes choréiformes divers, nous retrouvons donc, en moyenne, le respect fonctionnel du système indolaminergique, avec toutefois un taux de base généralement faible ; par contre l'atteinte des neurones dopaminergiques paraît plus nette que dans la chorée chronique, avec un taux de départ élevé et une réponse très modeste ;*

Il nous semble difficile d'apporter une explication à ce phénomène qui mériterait confirmation. Notons une nouvelle fois que le taux basal n'est pas parallèle au renouvellement ; la dispersion des résultats témoigne de l'hétér ogénéité de l'échantillon et l'on sait les multiples facteurs responsables des mouvements anormaux ; une étude de ceux - ci en sous-groupes homogènes serait indispensable.

D - MYOCLONIES - EPILEPSIES ET SYNDROME DE RAMSEY-HUNT

1) Le syndrome de Ramsey-Hunt

Rappelons qu'il associe dans sa forme complète :

- une maladie épileptique plus ou moins importante ;
- une agitation de type myoclonique ;
- une atteinte cérébelleuse plus ou moins marquée.

Nous avons trouvé 2 tests complets et 1 test simplifié pratiqués chez des malades suspects de présenter ce syndrome ; tous avaient présenté les premiers troubles avant l'âge de 13 ans et l'une des malades a une soeur jumelle présentant le même syndrome (mais elle n'a pas été testée). (cas publié par CHAZOT et Coll. 1975) (syndrome de RAMSEY-HUNT et aniridie chez deux jumelles monozygotes - Rev. Neuro. 1975-31 - 1 p. 43-48 CHAZOT-GUARD-SCHOTT).

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. / TEST	RESUME CLINIQUE
AMB...	M.	13/17	73.01720 /92	Comitialité généralisée puis myoclonies d'action et de position de tout le corps ainsi que de la face sous l'effet de la lumière, du bruit et des efforts d'attention ; mouvements bloqués ; syndrome cérébelleux ; poursuite oculaire saccadée. EEG perturbé de facon spectaculaire par la partie rouge du spectre de SLI, avec poly-pointes-ondes diffus et myoclonies généralisées). Régression sous Dépakine, orténal et Aparcxal puis par Rivotril à faibles doses, puis échec du Tryptophan et du Tiapride et de la Prétonine.
REI...	F.	12/32	76.12370 / 273b	Anoxie néo-natale ; tremblement d'action et de maintien, proximal, rapide, intermittent et rebelle du MS lors des 1ères règles ; aggravé et bilatéralisé après la 2ème grossesse, avec clonies amples du coude droit ; petite rémission cataméniale ; discrète hypotonie - Echec du Pimozide, du TRY, du Diforène et de la Prétonine - Aggravation par la Dopa. Petite amélioration par Gardénal et Rivotril.

Moyenne des 2 tests
± S.E.M.
t (2,57)
*

BON...	F.	08/16	73.07432 /85	Tremblements discrets des MS lors des mouvements volontaires, puis à 11 ans convulsions nocturnes et à 14 ans myoclonies d'action et de repos - syndrome cérébelleux avec troubles de l'équilibre et de la marche avec impotence complète. Décharge de polypointes ondes exacerbées par la SLI sauf pour le bleu. Echec précoce de Dépakine et de Prétonine puis amélioration importante par Rivotril.

(la soeur jumelle également)

Moyenne des 3 tests
± S.E.M.
t (2,45)

SYNDROME DE RAMSEY-HUNT

TOU...	F.	64/66	72.06046 /10	Syndrome akinéto-hypertonique et confuso-démentiel avec hallucinations ; troubles de la vigilance diurne puis coma vigil - grandes myoclonies diffusesé mal rythmées, jugulées par le Dépakine au détrime du niveau de vigilance, puis par Valium .
DRE...	F.	55 / 55	74.10506 /161	Encéphalopathie anoxique post-opératoire de Lance et Adams - syndrome cérébelleux - clonies des mains, des pieds et des paupières - flexion-extension des MI avec pédalages, tremblement de négation du puis contractures, mâchonnements, regard plafonnant avec nystagmus vertical, dysphagie, voix geignarde amnésie, désorientation et impotence totale ; grosse détérioration psychométrique ; atrophie neurogène périphérique au niveau des MI avec activité tremblée dans l'action et le maintien dans les quadriceps. Paralysie oculo-motrice bilatérale aux 3 modes ; améliorations par Dogmatil, Témentil, Tiapride, Diparcol, puis syndrome des neuroleptiques ; puis inefficacité du TRY et de la Prétonine et anorexie jugulée par Périactin état stationnaire en milieu psychiatrique. Periaction
CAS...	M.	54/55	75.08589 /209	Syndrome strié d'évolution rapide (Creutzfeld Jakob ?) - alternance de myoclonies amples douloureuses du MID et de paralysies - fasciculations spontanées dans le territoire spinal et sur les bords de la langue ; voile du palais hypotone et asymétrique, absence du réflexe nauséeux, dysarthrie parétique et phases d'aphonie et de voix trémulante ; atrophie neurogène périphérique diffuse sur l'EMG ; PEG subnormale malgré la détérioration évidente - Ictus rapide.

le père (↑ 58)

Moyenne des 3 tests
± S.E.M.
t (2,45)
*

SYNDROMES MYOCLONIQUES

au cours de pathologies diverses

PROB.	HVA AV	HVA AP	%Théor.	Δ HVA	%Théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	%Théor.	Δ 5HIAA	%théor.	Δ HVA/ 5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
19,0	28	110	66,1%	82	67,2%	18	94	72,2%	76	81,4%	1,079	1,170
10,2	16	144	120,5%	128	166,4%	21	90	128,4%	69	170,8%	1,855	1,600
14,6	22	127	93,3%	105	11,6%	19,5	92	100,3%	72,5	126,1%	1,448	1,380
± 4,4	±6	±17	±27,2%	±23	±49,6%	±1,5	±2	±28,1%	±3,5	±44,7%	±0,388	±0,215
0,52 N.S.	1,82 N.S.	0,88 N.S.		0,41 N.S. 0,24 N.S.		0,30 N.S.	0,69 N.S.		0,34 N.S. 0,49 N.S.		0,39 N.S.	0,36 N.S.
22,0		22	12,1%				16	11,7%				1,372
17,1	(22)	92	66,2%	(70)		(19,5)	66,7	70,8%	(47,2)		(1,483)	1,380
±3,5		±36,3	±31,3%	±41,9			±25,4	±33,7%	±25,5		±0,388	±0,124
0,21 N.S.		1,67 N.S.		0,79 N.S. 0,92 N.S.			1,51 N.S.		1,27 N.S. 1,01 N.S.		0,52	0,46 N.S.
22,1	64	275	150,4%	211	152,9%	15	139	91,8%	124	110,7%	1,701	1,978
28,0	25	247	115,2%	222	106,4%	73	100	52,1%	27	18,3%	8,222	2,470
6,4	116	128	129,0%	12	20,9%	58	89	201,9%	31	176,9%	0,387	1,438
18,8	68,3	216,7	131,5%	148,3	93,4%	48,7	109,3	115,3%	60,7	102,0%	2,445	1,982
±6,4	±26,4	±45,9	±10,2%	±68,2	±38,7%	±17,4	±15,2	±44,8%	±29,5	±46,0%	2,552	±0,298
0,08 N.S.	0,97 N.S.	0,86 N.S.		0,37 N.S. 0,95 N.S.		2,08 N.S.	0,17 N.S.		0,94 N.S. 0,21 N.S.		0,60 N.S.	1,37 N.S.

a) L'HVA : Son taux de base paraît abaissé sur les deux tests complets avec une moyenne à 22 ng/ml ; après Probénécide les tests complets répondent normalement mais le test simplifié fait apparaître un déficit global du renouvellement qui est à 30% de la normale.

b) Le 5-HIAA : Son taux de base paraît abaissé en comparaison de 86 "test-témoins" ; la réponse au Probénécide se fait normalement dans les tests complets mais là encore le dosage obtenu chez une des jumelles après probénécide est inférieur aux taux de base des complets et grève la moyenne qui est basse.

c) Les rapports sont proches de la normale.

d) on retiendra les taux de base abaissés ; les réponses au Probénécide sont normales dans 2 cas alors qu'elles sont inexistantes pour le 3ème ce qui rend difficile l'interprétation d'ensemble sur ces seuls 3 cas.

2) Le syndrome myoclonique dans le cadre de diverses pathologies

Il s'agit davantage de l'étude d'un symptome que d'une entité nosographique.

Ce sont 3 tests complets, effectués dans le cadre d'un syndrome de Creutzfeldt-Jakob, particulier par l'importance du syndrome myoclonique, d'un syndrome confuso-démentiel et d'une encéphalopathie anoxique de Lance et Adams.

a) L'HVA : son taux de base présente une dispersion inhabituelle (de 25 à 116 ng) avec une moyenne augmentée ; la réponse au Probénécide est très augmentée dans 2 cas, et très diminuée dans l'autre (de 12 à 222 ng/ml) ; les moyennes brutes paraissent augmentées mais en réalité le pourcentage du turnover théorique est normal.

b) Le 5-HIAA : Le taux de base est augmenté, sauf dans 1 cas sous Probénécide, l'augmentation est basse, sauf dans le même cas précédent ; en référence aux 86 tests-témoins, la moyenne apparaît normale, de même que l'accumulation, mais avec une très grande variance.

c) Les rapports des taux de catabolites et de leur augmentation sont augmentés mais avec de grandes variations.

d) L'étude de ce groupe très hétérogène illustre la difficulté à laquelle nous nous heurtons dans les groupes purement symptomatiques.

e) On sait l'intérêt que suscitent les thérapeutiques sérotoninergiques dans les myoclonies (MELVIN, VAN WOERT, LHERMITTE 1971 ; CHAZOT 1975). En fait la carence sérotinergique et l'efficacité du 5 HIP ne sont bien établis que dans le syndrome de Lance et Adams (MELVIN, VAN WOERT) dont nous n'avons qu'un cas.

Dans le Ramsey-Hunt où les résultats de base et renouvellement du *5-HIAA sont abaissés, l'efficacité du* 5-HTP n'a été que transitoire chez le malade de CHAZOT.

3) Dans le cadre de l'Epilepsie en général :
nous avons trouvé dans notre série 5 autres malades ayant présenté une sémiologie comitiale plus ou moins marquée, associée à une autre pathologie (1 SLA, 1 Friedreich et 3 Démences dont une chez une adolescente). Les taux de base sont légèrement abaissés pour les 2 catabolites (28 et 18 ng/ml) ; l'augmentation moyenne se trouve être augmentée de 20% pour l'HVA, diminuée de 15% pour le 5-HIAA, mais on peut difficilement conclure à une influence particulière de la comitialité.

D - LES SYNDROMES DEMENTIELS

Pour cette étude, nous nous sommes largement inspirés de la thèse d'O. GUARD (1974) avec plusieurs observations communes en rapportant sur les tableaux le numéro d'ordre de ces observations. Nous avons étudié les deux formes noso - graphiques essentielles d'atrophies cérébrales en apparence primitives :

- la maladie d'Alzheimer
- la maladie de Pick, en sachant la difficulté de cette distinction clinique puisqu'aucune vérification anatomique na été réalisée.

1) La maladie d'Alzheimer

Notre série comporte 12 tests complets et 1 dont l'HVA n'a pu être dosé en raison d'une interférence médicamenteuse sur LCR de la 2ème PL.

a) L'HVA : le taux de base est pratiquement normal, malgré 3 dosages

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST /GUARD	RESUME CLINIQUE
CHO...	F.	60/63	73.01991 /18 6	Troubles mnésiques majeurs, désorientation temporo-spatiale (D.T.S.), aphasie nominale avec périphrasie, apraxie motrice idéatoire et constructive majeure, agnosie verbale et digitale ; confusion D.G., agraphie, acalculie ; perte de l'incitation' de l'autonomie motrice et du contrôle sphinctérien ; anxiété tardive ; détérioration psychométrique majeure (40%) ; EEG ralenti mal organisé ; Polygraphie : hypoéveil nocturne p en SP et SL , importante atrophie mixte diffuse à la PEG.
BRU...	F.	58/59	73.03476 /24 4	Détérioration progressive avec D.T.S. post-opératoire, puis confusion, amnésie, jargonaphasie, agitation facio-linguale et carphlologique, tremblement fin avec petite rigidité ; troubles sphinctériens et note pyramida au MIG ; EEG très ralenti, désorganisé dans l'espace, avec surcharges lentes temporales ; atrophie corticale diffuse prédominant à G à la PEG. Pas de polygraphie (psychotropes indispensables).
PER...	F.	53/56	73.00099 /30 10	Ethylisme ancien ; nombreux traumatismes psychologiques récents entraînant des idées de préjudice, avec aboulie progressive, négligence du ménage et de la tenue. D.T.S. intense, amnésie à tous les modes apraxie globale, agraphie, acalculie, paraphrasie et fabulations ; paraît consciente de son état. Visage figé et petite Roue Dentée ; R.O.T. vifs ; détérioration massive QI<60 ; EEG ralenti avec bouffées frontales. Atrophie mixte cérébrale, et cérébelleuse ; insomnie considérable sans SP ; évolution vers un mutisme akinétique halluciné (avec céphalées et indifférence).
FOR...	F.	62/66	73.03797 /31 16	Amnésie à tous les modes (immédiate, antérograde et rétrograde)' D.T.S. apraxie globale, acalculie, alexie ; stéréotypies verbales (écholalie) et graphiques (élision de syllabes) ; agnosie visuelle des images et des couleurs ; passive mais consciente puis dépressive et anxieuse ; détérioration massive QI<60 ; EEG normal malgré une atrophie corticale surtout rolandique bilatérale ; hyposomnie importante sans SP ni SL classique.
BAR...	F.	68/69	73.00299 /48 18	Troubles mnésiques considérables entraînant périphrasie et fabulation malgré la facilitation par la 1ère syllabe du mot cherché ; pas d'apraxie ni d'agnosie notable ; si ce n'est une certaine anosognesie (sourit de ses difficultés) ; détérioration mentale marquée (27%) ; EEG ralenti, surtout en «frontale G» ; tracés de sommeil très différents avec rebond en SP et tendance narcoleptique diurne.
MAR... (la mère †75) détérioration majeure (> 40%)	F.	63/66	73.05726 /50 9	Amnésie globale et absolue, D.T.S. complète, désintérêt, apragmatisme, aphasie nominale avec jargon, intoxication par le mot ; alexie, agraphie, acalculie, apraxie idéomotrice, idéatoire et constructive avec «closing in» ; agnosie digitale et visuelle avec simultagnosie et confusion D.G. ; EEG très ralenti, atrophie surtout rolandique ; «sommeil agité», très léger, sans SP ni SL.
SUZ...	M.	41/43	73.06566 /64 19	Troubles numériques puis syndrome confusionnel brutal puis perplexité anxieuse avec manque de mots, désintérêt, apraxie constructive et graphique, acalculie ; aggravation après la P.E.G. avec D.I.S., bradypsychie, errance chutes ; détérioration considérable (52 puis 79%) ; EEG de plus en plus ralenti, atrophie corticale diffuse, srutout postérieure à la PEG.
HER...	F.	65/65	73.07213 /66 8	Aphrasie amnésique puis D.T.S., anarthrieé paraphrasie et jargon, dysgraphie (itérations, oublis') ; conscience douloureuse puis dépressive de son état, aggravé par la PEG, avec impotence, délire de persécution, idées de préjudice ; agnosie auditive et des visages (y compris le sien), hallucinations. Ictus rapide. EEG ralenti avec surcharges lentes frontales par atrophie mixte, surtout G ; sommeil bien modulé mais hypoéveil diurne (sans SP).
BER... atrophie mixte diffuse	M.	56/59	73.06828 /93 1	Apraxie idéomotrice, d'habillage et constructive avec «closing-in», agraphie, alexie, acalculie, manque de mots, agitation, idées de persécution et de préjudice hallucinations visuelles et auditives et agnosie de l'espace G, et visuelle en général ; détérioration marquée (36%) ; EEG ralenti, surtout par l' (H.P.N.) (hyperpnée) ; long endormissement diurne (cycle entier) puis sommeil haché de nombreux éveils.
CHA... (la mère † 54)	F.	57/58	74.00707 /97 5	Amnésie de fixation D.T.S., jovialité conservée pour la facade, apragmatisme, errance ; petite apraxie idéatoire (couture, cartes, cuisine) et constructive (pas de perspective) ; détérioration massive (70%) ; EEG infravolté et instable mais énorme atrophie corticale diffuseé sous corticale à D ; troubles de la vigilance diurne (surto le lendemain matin) - Aneuploïdie importante (1 mitose sur 4)
ROB...	F.	57/59	74.01418 /106 12	Amnésie brutale avec apraxie constructive aphasie avec paraphrasie, jargon, intoxication par le mot, surdité verbale, alexie, dysorthographie, acalculie ; petite anosognosie ; EEG normal sauf petite somnolence non observée en polygraphie qui est pauvre en S.L. , importante atrophie mixte, surtout rolandique, confirmée par l'artériographie carotidienne.
GIR...	F.	59/61	74.02744 /154	Syndrome confuso-dépressif, troubles du caractère, puis D.T.S., amnésie globale et verbale, alexie, agraphie, acalculie, apraxie constructive détérioration massive à 84% et QI à 60%. EEG ralenti avec bouffées frontales ; atrophie corticale insulaire et sous-corticale diffuse.
Moyenne des 12 tests ± S.E.M. t (2,13) *				
VEY... (une soeur comitiale)	F.	60/61	74.00640 /115 14	Alexie, aphasie amnésique, acalculieé apraxie constructive avec «éclatement de l'espace dans le dessin effectué» et d'habillage et idéomotrice, puis agnosie visuelle avec simultagnosie et prosopagnosie ; détérioration massive progressive (84%) ; EEG de plus en plus ralenti puis myoclonies ; atrophie mixte surtout rolandique et postérieure ; endormissement diurne puis hypersomnie harmonieuse nocturne considérable.
Moyenne des 13 tests ± S.E.M. t (2,12) *				

MALADIE D'ALZHEIMER

PROB.	HVA AV	HVA AP	%Théor.	Δ HVA	% Théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	%Théor	Δ 5 HIAA	%Théor.	Δ HVA/ Δ5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
±4	±8	±30		±8		±3	±19		±20		±0,1	±0,2
20,2	27	112	64,8%	85	66,3%	25	100	72,2%	75	74,5%	1,133	1,244
16,0	29	150	99,7%	121	113,4%	23	106	96,6%	83	110,2%	1,458	1,415
8,9	33	78	69,3%	45	64,1%	10	23	37,6%	13	39,9%	3,461	3,391
37,3	22	361	136,8%	339	157,0%	25	153	59,9%	128	62,9%	2,648	2,359
19,2	47	230	137,4%	183	148,7%	28	131	99,5%	103	108,9%	1,777	1,756
9,3	107	166	144,8%	59	81,6%	47	68	111,1%	21	64,5%	2,809	2,441
7,0	90	99	96,7%	9	14,9%	50	55	114,2%	5	23,7%	1,800	1,980
18,0	42	105	65,2%	63	53,9%	37	88	71,3%	51	58,4%	1,235	1,193
12,0	41	65	50,4%	24	27,9%	25	42	51,0%	17	33,2%	1,412	1,548
22,1	24	228	124,7%	204	147,9%	25	172	113,6%	147	131,2%	1,388	1,326
6,9	132	219	215,0%	87	145,0%	80	98	206,3%	18	87,7%	4,833	2,235
28,8	18	181	82,8%	163	94,6%	40	272	137,9%	232	152,3%	0,703	0,665
30,0	30	265	117,8%	235	131,6%	48	81	39,1%	33	20,7%	7,121	3,272
18,1	49,4	173,8	108,1%	124,4	95,9%	35,6	106,9	93,1%	71,2	74,4%	1,746	1,626
±2,6	±9,8	±23,7	±12,5%	±26,6	±12,3%	±4,9	±18,1	±12,9%	±18,6	±11,5%	±0,538	±0,239
0,03	0,14	0,04		0,01		1,76	0,22		0,67		0,45	0,28
N.S.	N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
				0,70					1,08			
				N.S.					N.S.			
20,0	75	Parasité ?				52	117	85,3%	65	65,4%		
18,3	51,2	(173,8)		(122,6)		36,8	107,6	92,5%	70,8	73,8%	(1,732)	(1,615)
±2,5	±9,5					±4,7	±16,7	±11,9%	±17,2	±10,7%		
0,01	0,25						0,21		0,71			
N.S.	N.S.						N.S.		N.S.			
							1,17					
							N.S.					

supérieurs à 90 ng/ml.
Sous Probénécide, dans l'ensemble la réponse s'avère normale en valeur absolue et en pourcentages théoriques, malgré une importante variation interindividuelle (de 9 à 339 ng/ml) due en partie à des taux inégaux de Probénécide (7,0 et 37,3 Ug/ml).

b) Le 5-HIAA : Le taux basal est égal à celui des 86 tests de référence ; la réponse moyenne au Probénécide se situe aux alentours de 80% de la normale, avec là aussi de grosses fluctuations (de 5 à 232 ng/ml) dues en grande partie au taux efficace de Probénécide dans le LCR.

c) Les rapports se révèlent légèrement augmentés dans l'ensemble à cause du léger déficit en 5 - HIAA.

d) Cette étude est difficilement exploitable en raison de la grande dispersion interindividuelle, globalement les moyennes sont voisines de celles des témoins.

2) La Maladie de Pick

Nous avons groupé 6 tests complets dont l'un ne comporte pas le dosage du Probénécide.

a) L'HVA : le taux de base paraît haut en moyenne, avec 3 dosages supérieurs à 80 ng/ml ; la réponse au Probénécide se révèle normale.

b) Le 5 - HIAA ; le taux de base est légèrement élevé à cause essentiellement d'un dosage à 129 ng/ml ; par contre la réponse au Probénécide va s'effectuer en moyenne qu'à 50% environ de la normale.

c) Les rapports sont augmentés en raison du déficit indolaminergique, sans dans un cas.

d) Les démences préséniles, comme l'avait souligné GUARD, ne modifient pas les caractères biochimiques du LCR du moins de façon significative. Il est difficile d'analyser la réduction du renouvellement du 5 HIAA sous probénécide dans les Pick. Le respect anatomique des formations sous corticales explique vraisemblablement l'absence de profil biochimique dans la pathologie démentielle. On sait l'existence de terminaisons dopaminergiques dans le cortex (Berger-Escourolle). Mais la provenance d'HVA est à 80% en dépens du système nigro-striatal. L'étude enzymatique par dosage sur biopsies cérébrales et nécropsies chez des déments a

RESUME CLINIQUE

NOM	SEXE	AGE /DEBUT /TEST	OBS. /TEST /GUARD	
TAN...	F..	68/73	72.02751 /11 24	Désintérêt progressif, aboulée, négligence corporelle ; restriction du langage avec stéréotypie puis mutisme akinétique n'épargnant que le visage et les yeux, dans les suites d'un épisode comateux avec quadriplégie, d'origine septicémique avec hyperosmolarité, suivi d'une crise de Bravais-Jackson ; peu de détérioration mentale (QI ≥104) ; EEG normal puis aréactif ; hyposomnie puis pseudorebond, mais toujours très peu de S.P. ; la vérification révèle une atrophie frontotemporale touchant électivement la couche pyramidale de la corne d'Ammon, du noyau amygdalien et la partie postérieure du pulvinar avec astrogliose ancienne, pouvant relever de la comitialité ou des anoxies cérébrales.
HER...	F.	33/33	73.02197 /21 20	Coma P5 par insolation avec état de choc puis apragmatisme, désintérêt, indifférence affective, gloutonnerie, négligence corporelle et euphorie niaise ; ensuite épisode catatonique puis comportement asocial et renfermé avec stéréotypies verbales à type de coprolalie ; détérioration intellectuelle évidente ; hypersomnie harmonieuse sans S.L. ; importante atrophie corticale, et sous-corticale surtout frontale, de nature non spécifique sur une pièce biopsique ; placée en milieu psychiatrique.
BRE...	F.	58/58	73.05309 /47	Chute bénigne après malaise avec tremblements, puis impotence avec rigidité des MI, incontinence, prostration akinétique avec grasping et fasciculations ; coma P3 par déshydratation et hyperthermie avec urémie puis crise convulsive ; enfin aggressivité, logorrhée, anorexie, démarche ébrieuse ; troubles métaboliques puis encéphalopathie porto-cave ; signes d'atrophie neurogène périphérique ; ondes lentes bifrontales puis temporo-occipitales ; anomalies artériographiques temporo occipitales gauches et déroulement de la cérébrale auto ; ictus rapide révélant une énorme atrophie des circonvolutions temporales D et sylviennes gauches et de tout l'hémisphère G, avec rétraction corticale pseudorencéphalique ; déperdition neuronale diffuse à G avec microspongiose, évoquant un «Pick» malgré l'absence de cellules ballonnées.
(un fils encéphalopathe †néonatale)				
LAB...	F.	65/67	73.05638 /71 21	Désintérêt progressif, erreurs professionnelles fugues D.T.S., euphorie ; négligence corporelle et vestiment gloutonnerie ; stéréotypies avec coprolalie; déambulation incessante avec vols et malséances ; rigidité axiale avec mâchonnements ; malgré les réticences on ne retient pas de trouble des fonctions symboliques EEG ralenti avec des bouffées temporales lors de l'H.P.N. ; atrophie mixte surtout frontale et rolandique détérioration modérée (17%) surtout nmésique ; hypersomnie puis somnolence diurne avec sommeil perturbé sans SP ni SL. Internement psychiatrique.
MAS...	F.	66/66	74.04764 /114	Détérioration et D.T.S. dans les suites d'une intervention puis apathie, indifférence ; petite amnésie ; stéréotypies verbales et graphiques ; notes extrapyramidale-cérébelleuse à G ; EEG ralenti surtout en «temporales G» ; détérioration majeure, (QI ≤70), surtout mnésique ; atrophie frontale mixte notable, mais aussi cérébelleuse ; retour en milieu psychiatrique.
PER...	F.	59/61	74.08107 /147	Troubles du comportement, de l'équilibre, de la mémoire ; apragmatisme, fugues DTS, fabulations, apathie, indifférence aux stimuli, euphorie, jeux de mots ; errance sans but ; grande atrophie sous corticale diffuse, surtout D.

Moyenne des 6 tests

± S.E.M.

t (2,26)
*

MALADIE DE PICK

PROB.	HVAAV	HVAAP	% Théor.	ΔHVA	% Théor.	5HIAAAV	5HIAAAP	% Théor.	Δ5HIAA	% Théor.	Δ HVA/ Δ 5HIAA	HVA AP/ 5 HIAA AP
18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
±4	±8	±30		±28		±3	±19		±20		±0,1	±0,2
17,8	44	224	140,0%	180	155,3%	6	17	13,9%	11	12,8%	16,333	2,036
24,3	86	218	112,0%	132	88,4%	28	105	63,1%	77	61,5%	1,714	2,076
?	41	118		77		30	52		22		3,500	2,269
18,0	22	225	139,7%	203	173,6%	22	110	89,1%	88	100,7%	2,307	2,045
31,0	80	103	44,7%	23	12,5%	129	193	90,9%	64	38,6%	0,359	0,534
31,7	95	121	51,7%	26	13,9%	47	67	30,9%	20	11,8%	1,300	1,806
24,6	61,3	168,2	97,6%	106,8	88,7%	43,7	90,7	57,6%	47,0	45,1%	2,273	1,855
±3,0	±9,7	±24,4	±20,8%	±31,5	±33,9%	±17,9	±24,9	±15,4%	±12,6	±16,7%	±1,542	±0,260
1,25	1,11	0,10		0,42		1,13	0,72		2,01		0,54	1,02
N.S.	N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
				0,22					0,55			
				N.S.					N.S.			

mis en évidence une chute de la choline-acétyl-transférase (CAT) et glutamic-acid-décarboxylase (GAD) dans le cortex préfrontal (D.B. BOWEN).

3) La Schizophrénie

Nous n'avons recueilli que 2 tests, l'un complet, l'autre simplifié, dans ce cadre nosologique ;
L'HVA semble pratiquement normal ; le 5-HIAA apparaît comme globalement augmenté d'environ 50% par rapport aux valeurs théoriques ; notre série est évidemment trop restreinte pour être comparée à des études très récentes pour être comparée à des études entreprises dans le milieu psychiatrique sur le profil biologique des schizophrènes.

E - SYNDROME DE HAKIM ET ADAMS D'HYDROCEPHALIE A PRESSION BASSE
(voir tableau).

7 malades ont présenté un tableau de ce type, avec 3 tests complets, 2 tests simplifiés et 2 taux de base.

a) L'HVA : le taux de base est en moyenne normal (52 ng/ml) malgré l'écart des 2 dosages isolés ; la réponse au blocage par le Probénécide s'effectue en moyenne aux 3/4 de la normale théorique ;

b) Le 5 - HIAA : son taux de base paraît augmenté de façon significative au coefficient $p < 0,05$ par rapport à l'échantillon de 5 témoins, avec plus de 43 ng/ml ; cependant, il ne diffère pas si nettement de la moyenne des 86 tests de référence. Sous Probénécide, son accumulation et son augmentation paraissent diminués, mais en pourcentage des valeurs théoriques, les moyennes semblent se situer vers 130 à 140% en raison de deux dosages très faibles de Probénécide "in situ".

c) Les rapports des 2 catabolites sont diminués, traduisant le déficit relatif de l'HVA et l'augmentation relative di 5-HIAA.

NOM	SEXE	AGE /DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE
MEU... n° 46 GUARD.	M.	54/64	73.0344 /28	Deux hémorragies cérébroméningées par HTA négligée, puis plusieurs crises comitiales avec souffrance temporale D ; désintérêt, bradypsychie ; apraxie constructive, d'habillage, stéréotypies graphiques, acalculie, D.T.S., anosognosie ; sommeil perturbé ; atrophie bilatérale symétrique par énorme dilatation ventriculaire (diverticule pariétale du V.L.D.) ; absence d'imprégnation des sillons corticaux (symphyse arachnoïdite ?) et cavité pseudoparencéphalique pariéto-occipitale séquellaire). Blocage cisternal et imprégnation ventriculaire sur la cisternographie. Intervention décompressive par dérivation ventriculo-jugulaire, avec prélèvement biopsique temporal droit révélant une arachnoïdite fibreuse et une déperdition neuronale diffuse modérée, aspécifique ; décès dans les suites opératoires ; la vérification retrouve une atrophie corticale surtout frontale, sans distension cisternale ; une sclérose de la lepto-méninge et des lésions athéromateuses avec endostérite sténosante, distension carotidienne et basilaire, avec des foyers de nécrose ischémique multiples en voie d'abcédation ; d'aspect de leucoencéphalopathie hypertensive de Biswanger.
SAN... n° 43 GUARD (mère : † 34, démence fronta-le)	M.	52/62	73.04488 /52	Ethyline chronique ; chutes en A R. ; très fréquentes, perte de l'initiative, désintérêt, indifférence affective syndrome cérébelleux évoquant une atrophie de Pierre-Marie-Foix-Alajouanine ; détérioration modérée (QI=79) ; lenteur d'idéation puis confusion après la PEG , somnolence et incontinence ; énorme dilatation ventriculaire globale, y compris le 4ème V. et la citerne opto-chiasmatique ; il existe un diverticule pariétal postérieur du V.L. ; une cisternographie isotopique ne montre aucun passage du traceur à la convexité. Dérivation ventriculo-jugulaire avec biopsie qui ne révèle qu'une dépopulation neuronale aspécifique ; amélioration rapide, se lève, marche, reprend le travail 5 mois après ; malgré les signes cérébelleux ; 9 mois plus tard rechute sur un mode comparable , avec perturbation EEG fronto-temporale (par Hématome sous-dural chronique confirmé par l'artériographie ; amélioré à nouveau par la chirurgie.
RIB...	F.	44/48	72.03070 /65	Céphalées pulsatiles permanentes en casque avec douleurs oculaires bilatérales, diplopie, plan visuel, parésie du III à G, hypoacousie ; troubles du comportement, apathie, mutisme akinétique, incontinence ; narcolepsie, nystagmus rétractoire ; petit syndrome cérébelleux du MSD. Une artériographie ne montre que des signes indirects artériels (sylvienne redressée, péri-calleuse déroulée) et veineux (ampoule de Galien aplatie). La PEG révèle une tumeur sous et rétro-pinéale refoulant l'Aqueduc et engageant les amygdales dans le trou occipital ; dérivation par valve de Holter pendant 10 j seulement ; rechute 5 m plus tard par blocage entre l'Aqueduc et le 4ème V., rebelle à une ventriculostomie du 3ème V., puis à la mise en place d'un tube de Rickham infecté après 1 m ; aspect de mutisme akinétique lors du test, presque catatonique, avec hypertonie globale (engagement, hémorragie ?) ; amnésie croissante ondes lentes fronto temporales G, avec déficit D ; hydrocéphalie majeure sur l'artério et la ventriculographie dérivation ventriculo-péritonéale ; exitus brutal ; récidive énorme destructrice et très infiltrante vers le bas, d'un pinéalome peut-être associé à un dysembryome.
Moyenne des 3 tests ± S.E.M. t (2,45) *				
LAG... (Père : troubles marche à 28 "S.E.P.", † paralysé à 32)	M.	49/53	74.0031 /156	Accident vasculaire du tronc cérébral - Infarctus myocardique, soigné à Autun ; déficit moteur, syndrome vestibulaire central - Note cérébelleuse et pyramidale du MID ; parésie du III D - vient pour chutes fréquentes , démarche ébrieuse ; grand tableau cérébelleux - pseudobulbaire - ophtalmoplégie internucléaire - agraphie - apathie ou euphorie, jargonaphasie ; importante dilatation ventriculaire globale, lamelles cérébelleuses invisibles ; mais pas de vraie atrophie corticale à la PEG ; pas de diffusion à la convexité à la PEG ; valve de Holter avec reflux net persistant après 48 h. Evolution non mentionnée.
COL...	F.	45/46	75.07137 /237	Apragmatisme, indifférence et céphalées pulsatiles bifrontales par volumineux méningiome du 1/3 ant. de la faux du cerveau ; intervention suivie d'un mutisme akinétique avec parésie MSG ; mise en place d'une valve de Holter sans grand résultat, puis syndrome strié du côté gauche (striatum lésé ?) avec tableau frontal (aréactive, tente) et syndrome pyramidal bilatéral ; sommeil très riche en S.P.
LOU...	F.	22/22	75.04143 /262	Etat stuporeux d'installation rapide avec oedème du Fond d'Oeil à G, et EEG perturbé évoquant une tumeur de la base ou de la fosse cérébrale postérieure ; épisode d'hypersomnie pendant 3 j puis la PEG révèle une sténose aqueducaleé mais entraîne un état comateux rétabli par ponction ventriculaire ; mise en place d'une dérivation puis nouveau coma 1 mois plus tard, pendant 3 j, avec paralysie de la verticalité et de la convergence avec flou visuel ; réintervention bénéfique.
JAC...	F.	54/54	76.08446 /267	Céphalées violentes puis syndrome frontal brutal avec euphorie souriante comportement moqueur et ludique avec lenteur des processus d'évocation et de réflexion avec des réponses aléatoires ; rétropulsions et incontinence urinaire ; puis état comateux réactif, hydrocéphalie par blocage du trou de Monroë D, empêchant l'injection du VLD et du 3ème V. par le Dimer X ; ablation chirurgicale d'un kyste colloïde du 3ème V. suivi d'une récupération spectaculaire, excepté les troubles mnésiques avec fabulation, graphiques, l'incontinence l'hyperpathie nociceptive.
Moyenne des 4 tests incomplets ± S.E.M. t (2,57) *				
Moyenne des 7 tests ± S.E.M. t (2,31) *				

SYNDROME DE HAKIM ET ADAMS (Hydrocéphalie à pression normale ou basse)

PROB.	HVA AV	HVA AP	%Théor.	Δ HVA	% Théor.	HIAAAV	5HIAAAP	% Théor.	Δ5HIAA	%Théor.	Δ HVA/ Δ5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
±4	±8	±30		±28		±3	±19		±20		±0,2	±0,2
7,4	60	105	100,4%	45	71,9%	30	61	119,8%	31	131,6%	1,451	1,721
22,9	57	118	63,0%	61	42,9%	54	134	85,4%	80	68,5%	0,762	0,881
6,0	43	113	116,4%	70	126,4%	35	77	186,3%	42	277,8%	1,666	1,467
12,1	53,3	112,3	93,3%	58,7	80,4%	39,7	90,7	130,5%	51	159,3%	1,150	1,239
±5,4	±5,2	± 3,8	±15,8%	±7,3	±24,5%	±7,3	±22,1	± 29,6%	±14,8	±61,9%	±0,291	±0,262
0,94	0,56	1,49		1,76		2,80	0,78		1,46		1,17	0,82
N.S.	N.S.	N.S.		0,44		*	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
				N.S.					0,42			
									N.S.			
20,9		172	97,4%				133	92,8%				1,293
17,8		23	14,4%				89	72,9%				0,258
	14					28						
	86					70						
19,3	50,0	97,5	55,9%	(47,5)		49,0	111,0	82,8%	(62,0)		(0,766)	0,878
±1,5	±36,0	±74,5	±41,5%			±21,0	±22	± 9,9%				±0,528
0,16	0,13	1,17		0,55		2,30	0,09		0,95			1,45
N.S.	N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.			N.S.
15,0	52,0	106,2	78,3%	(54,2)		43,4	98,8	111,4%	(55,4)		(0,978)	1,075
±3,5	±11,8	±23,9	±18,2%			±8,1	±14,8	±20,2%				±0,257
0,62	0,35	1,71		0,07		2,60	0,24		1,07			1,33
N.S.	N.S.	N.S.		N.S.		*	N.S.		N.S.			

F - RESULTATS OBTENUS DANS LA MALADIE DE CHARCOT OU SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE (voir tableau)

Nous avons assemblé 5 tests complets dans le cadre de cette maladie.

a) l'HVA : le taux de base est sub-normal avec près de 39 ng/ml, avec un dosage noté à 88 ng (la moyenne des 4 autres se situe à 26,5) ; sous Probénécide, seuls 2 tests répondent de façon convenable mais la moyenne se situe vers 60% des valeurs théoriques, sans être significative.

b) Le 5-HIAA : son taux de base est normal ; par contre, sous Probénécide, l'augmentation est inférieure à 50% en moyenne (un seul test étant normal), résultat très nettement significatif au doefficient $p < 0,05$ par rapport aux témoins.

c) Le rapport des augmentations en catabolites est nettement augmenté, traduisant l'atteinte prépondérante du système indolaminergique, celui des accumulations est beaucoup plus proche de la normale.

d) Ces résultats témoignent de la disparition progressive des neurones moteurs périphériques (médullaires et bulbaires) puisque l'atteinte porte sur les deux systèmes monoaminergiques explorés par le test, et de façon plus particulière sur les indolaminergiques dont on connaît l'importance des projections médullaires.
B. RENAUD avait obtenu des résultats plus significatifs (* pour l'HVA après et l'augmentation * * pour le 5 HIAA après et l'augmentation), avec le même échantillon auquel il avait adjoint le test d'un malade présentant primitivement un tableau évoquant une SLA atypique, puis qui avait progressivement développé une forme de dégénérescence nigro-striatale et que bien sûr nous avons exclus.

BROOKS qui a étudié des malades atteints de SLA sous probénécide trouve une baisse significative de l'AMP cyclique.

NOM	SEXE	AGE /DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE
GOD...	M.	66/66	73.02197 /19	Manifestations lacunaires progressives avec dysarthrie, maladresse et apraxies, rire et pleurer spasmodiques, troubles de l'élocution et de la phonation à type de paralysie labio-phonopharyngée ; abolition du réflexe nauséeux, du sifflet ; hypertonie pyramidale mais signes extrapyramidaux avec une paralysie de verticalité et de convergence ; atrophie scapulaire de type Vulpian ; fibrillations nettes et permanentes du thorax et des bras ; aucune détérioration psychométrique (QI=95) ; EEG peu volté, entraîné par la SLI ; hyposomnie quantitative et qualitative de type hypoéveil sans SL. Signes diffus d'atrophie neurogène périphérique (ANP) avec fibrillations de repos dans les deltoïdes le MSG et la langue et des tracés de contraction pauvres ou intermédiaires.
CAM...	M.	62/63	72.05700 /23	Encéphalite à 3 ans, diabète avec artérite, puis hémiplégie gauche et faciale D , avec paresthésies et paralys de convergence séquellaires ainsi qu'une lenteur idéomotrice et orale de plus en plus marquée avec dysarthrie et voix grave ; Crampe en fin de ligne ; diplopie horizontale ; fasciculations des mollets, du pectoral G, du biceps D ; fausses routes alimentaires ; paresthésies ; hypertonie asciale avec micrographie ; amélioration cinétique par Amantadine, transitoire ; faiblesse, fatigabilité, hypertonie spastique ; amyotrophie des trapèzes et des pectoraux ; paralysie labioglossopharyngée avec EMG surtout perturbé aux MI ; atrophie surtout corticale à la PEG avec une méga-grande citerne et une anomalie de Chiari type 1 (amygd à la berge du trou occipital).
(mère AVC, aphasie, coma †87)				
DE L...	F.	64/65	72.06039 /26	Aphrasie numérique avec logoclonie après logorrhée incohérente, voix traînante éraillée, lenteur d'idéation D.T.S. , agitation et troubles du comportement, chutes, anosognosie ; ensuite apparaît le syndrome pyramidal, les fasciculations de la ceinture scapulaire, des quadriceps et de la langue, l'atrophie thénarienne avec confirmation EMG. ; dégradation progressive de l'état général, et exitus 1 an après sa sortie.
BAN...	M.	47/51	72.03852 /27	Syndrome anxieux chez un invalide de guerre hypertendu entraînant progressivement dysarthrie, dysphonie dysphagie et SLA prédominant au MSG avec atrophie et signes EMG avec atteinte C8-D1 marquée ; extension progressive vers une forme pyramidale paréto-spasmodique bilatérale avec incontinence sphinctérienne, confusion mentale ; DTS idées fixes ; ondes lentes frontales et rolandiques D. stimulées par HPN ; insomnie, agitation colérique et chutes à l'époque du test ; rémission pendant 6 mois par Haldol et Dogmatil ; puis rechute avec insomnie, anorexie, obsession sexuelle poussant sa femme au suicide ; crise comitiale pendant 1 h avec hémiplégie G, mutisme akinétique puis 2e crise avec parésie D ; grabataire muet, mais mange seul et remarche, 1 mois avant l'exitus ; la vérification trouve une atrophie diffuse avec des lacunes d'origine sans doute vasculaire, tout comme dans le lobe cérébelleux droit (4 cm de D.) et l'athéromatose des gros troncs.
LET...	M.	45/52	72.08225 /60	Ethylisme avec déficits moteurs labiles, puis globaux, avec amyotrophie, asthénie ; démarche cérebello-spasmodique avec steppage à D ; tentative d'antolyse avec coma de 6 h, puis adynamie, voix basse, grande AMO de la main D et des pieds, ROT diffusants, signes de Babinski, Hoffmann et de Wartenberg ; déficit moteur à D, avec astéréognosie et troubles de la sensibilité positionnelle de la main D et vibratoire aux MI . Découverte d'un canal rachidien rétréci à la charnière cervico-dorsale ; puis état délirant interprétatif de persécution et fasciculations scapulaires, puis aux MI ; absence des réflexes nauséeux et cutanés abdominaux ; signes localisés d'ANP aux MS , nets au moment du test ; grosse détérioration psycho M. ; atrophie rolandique et frontale surtout G. et amygdales basses sur la P.E.G. ; tableau stable d'hémiparésie spastique avec apraxie mélo-kinétique de la main D.

Moyenne des 5 tests

± S.E.M.

t (2,31)
*

SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

PROB.	HVAAV	HVAAP	%Théor.	ΔHVA	%Théor.	5HIAAAV	5HIAAAP	% Théor.	Δ5HIAA	%Théor.	Δ HVA/ Δ5HIAA	HVA AP/ 5 HIAA AP
18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
±4	±8	±30		±28		±3	±19		±20		±0,1	±0,2
13,9	21	149	107,0%	128	133,4%	8	30	31,5%	22	35,1%	5,818	4,967
13,8	88	149	107,5%	61	63,9%	38	64	67,6%	26	41,9%	2,346	2,328
11,9	18	62	48,2%	44	51,4%	24	78	95,4%	54	106,6%	0,815	0,795
5,6	24	43	45,3%	19	35,6%	20	26	67,4%	6	47,2%	3,167	1,654
16,5	43	56	36,6%	13	11,9%	51	61	53,9%	10	12,8%	1,300	0,918
11,5	38,8	91,8	68,9%	53	59,2%	28,2	51,8	63,2%	23,6	48,7%	2,246	1,772
±1,9	±13,0	±23,6	±15,8%	±20,6	±20,5%	±7,4	±10,1	±10,4%	±8,5	±15,6%	±0,910	±0,781
1,54	0,54	2,10		2,07		0,90	2,89		3,20		0,99	0,33
N.S.	N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	*		*		N.S.	N.S.
									0,77			

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE
LAU...	F.	30/33	73.00625 /12	Syndrome cérébelleux évoquant une hérédo-ataxie de Pierre-Marie ou une atrophie olivo-Ponto cérébelleuse (A.O.P.C.) familiale du type Menzel, avec une chorée chronique avec détérioration mentale, puis suspicion de sarcoïdose ; pieds creux, amyotrophie, tremblement de repos et d'action aux M.S., dysarthrie, voix nasonnée, troubles de l'équilibre avec signe de Romberg. Elargissement du Polygone de Sustentation (E.P. S.), démarche ébrieuse, hypotonie globale, adiadococinésie, dysmétrie ; pas d'atrophie cérébelleuse à la mais peut être du Pont, avec une grande citerne et des citernes pré-pontiques «confortables» ; persistance de ce syndrome statique et cinétique, surtout du côté D, et même aggravation sous Rivotril.
(le frère, sarcoïdose à 21 ans ; le père tremblement et dysarthrie puis cancer généralisé ; chorée chez un cousin germain)				
CHA...	M.	34/41	74.08865 /158	Ethylisme ancien sur maladie de Charcot-Marie-Tooth ou forme oligo-phrémique de Friedreich avec pieds creux, et contournés, scoliose, convulsions infantiles, démarche ébrieuse puis impossible, signe de Romberg, hypotonie, dysmétrie aux 4 membres, adiadococinésie, ataxie sensorielle, aréflexie du côté D, ROT polycinétiques à G, nystagmus bilatéral ; amyotrophie avec coup de vent cubital ; détérioration psychométrique massive (QI ≃ 60).
(La grand-mère, pieds creux et scoliose)				
GAG...	M.	14/20	75.00241 /162	Maladie de Friedreich avec pieds creux (tarsectomie bilatérale) cyphoscoliose, amyotrophie des M.I., aréflexie démarche talonnante, les bras en balancier avec E.P.S. ; signe de Romberg, dysmétrie, hypermétrie avec signe de Stewart-Holmes, asynergie, adiadococinésie, parole scandée ; déviation des index à D ; hyperlaxité ligamentaire (rotules) ; signes de Babinski et de Wartenberg bilatéraux avec triple retrait ; Signes d'ANP sur l'EMG QI≃109.
(frère (aîné) opéré de cyphoscoliose ; mère internée)				
MIG...	F.	65/69	76.02465 /240	Tableau d'A.O.P.C. progressive proche du «mast syndrome» de Cross et Mac Kusick héréditaire et récessif, associant une hypertonie spastique (ici proximale et nuquale), une dysarthrie, parole lente scandée, nasonnée, puis d'allure parétique, avec dysphonie, dysphagie et fausses routes, salivation, abolition du nauséeux et du vélo palatin, libérations émotionnelles et incontinence urinaire) et un syndrome cérébelleux avec ataxie, hypotonie, hypermétrie, E.P.S., avec oscillations et danse des tendons, démarche ébrieuse avec rétropulsions et chutes ; aréflexie achilléenne ; akinésie et syndrome strié croissants ; dilatation globale de l'appareil ventriculaire et cisternal, par atrophie vermienne majeure.
(frère schizophrène)				
GRO...	M.	51/54	74.01885 /269	Syndrome malformatif héréditaire (pieds creux avec douleurs plantaires et lombaires à la marche avec faiblesse musculaire), syndrome cérébelleux surtout cinétique (démarche ataxo-spasmodique E.P.S. déviation des index et démarche aveugle en étoile, dysmétrie, adiadococinésie, exagération des réflexes de posture) - syndrome extra-pyramidal (hypertonie axiale et proximale, hyperéflexie de la ligne médiane et des membres), - syndrome de neuropathie périphérique éthylique (EMG) et tremblement d'attitude. La PEG ne montre qu'une atrophie ventriculaire globale, surtout D, et une petite protubérance.
(le père, la soeur et le frère, opérés pour pieds creux)				
Moyenne des 5 tests ± S.E.M.				
t (2,31) *				
LAG...	M.	50/53	74.00031 /156	Syndrome cérébelleux évoquant une A.O.P.C. avec démarche ébrieuse, chutes répétées, vers l'avant, sur les genoux, E.P.S., faiblesse musculaire, parole, mimique et rires explosifs, dysarthrie, dysmétrie bilatérale, adiadococinésie à G, hypermétrie asynergique des MI ; ophtalmoplégie internucléaire bilatérale ; euphorie, apathie puis état grabataire ; 3e ventricule et grande citerne dilatés, absence de diffusion à la corticalité sur la PEG et la cisternographie ; reflux ventriculaire net et persistant 48 heures après la mise en place d'une valve de Holter.
(père décédé à 32 ans par paralysie depuis 4 ans (S.M. ?)				
REN...	M.	50/61	75.07326 /196b	Dysarthrie sur terrain éthylique et tabagique puis tremblement du chef, des épaules et du MSD, paroxystique fin intentionnel, avec secousses anarchiques en fin de geste et signe du bretteur ; ne peut plus se vêtir, manger seul ni écrire (rétraction des doigts en griffe) ; puis persistance au repos aux hypertonie plastique aux MSD, et mimique pauvre ; troubles oculomoteurs (élévation, convergence) nystagmus horizonto-rotatoire. Grosse détérioration (QI≃68). Grosse atrophie vermienne et bulbo protubérantielle.
(soeur décédée à 56 ans même tableaux cirrhose éthylique)				
Moyenne des 2 tests ±S.E.M.				
t (2,57) *				
Moyenne des 7 tests ±S.E.M.				
t (2,26) ou (2,23) *				

SYNDROMES CEREBELLEUX HEREDO-DEGENERATIFS

PROB.	HVA AV	HVA AP	% Théor.	Δ HVA	% Théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	%Théor.	Δ 5HIAA	%Théor.	Δ HVA/ Δ 5HIAA	HVA AP / 5HIAA AP
14,8	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
±4	±8	±30		±28		± 3	±19		±20		±0,1	±0,2
14,8	39	96	66,7%	57	56,7%	19	95	93,6%	76	111,6%	0,750	1,010
8,9	8	28	24,9%	20	28,5%	25	70	114,4%	45	138,1%	0,444	0,400
18,2	9	170	104,9%	161	136,5%	17	138	110,6%	121	136,6%	1,331	1,232
17,9	20	113	70,4%	93	79,9%	22	170	138,5%	148	170,6%	0,628	0,665
33,6	42	303	121,4%	261	132,5%	55	301	130,8%	246	135,7%	1,061	1,007
18,7	23,6	142,0	77,7%	118,4	86,8%	27,6	154,8	117,6%	127,2	138,5%	0,931	0,917
±4,1	±7,2	±46,2	±16,8%	±42,6	±20,5%	±7,0	±40,4	± 7,9%	±34,6	± 9,4%	±0,164	±0,149
0,07	2,17	0,54		0,13		0,87	0,91		0,86		2,15	2,37
N.S.	N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
				0,36					0,93			
				N.S.					N.S.			
20,9		172	97,4%				133	92,8%				1,293
?		105					125					0,840
20,9	(23,6)	138,5	97,4%	(114,9)		(27,6)	129	92,8%	(101,4)		(1,133)	1,074
		±33,5					±4,0					±0,263
0,27		0,63		0,21			0,32		1,99			1,20
N.S.		N.S.		N.S.			N.S.		N.S.			N.S.
19,0	(23,6)	141,0	80,9%	(117,4)		(27,6)	147,4	113,4%	(119,8)		(0,980)	0,957
±3,4	± 7,2	±32,7	±13,2%			± 7,0	±28,3	±7,7%				±0,120
0,15	2,17	0,67		0,25			0,87	0,89	2,09			2,52
N.S.	N.S.	N.S.		N.S.			N.S.	N.S.	N.S.			*

G - SYNDROMES CEREBELLEUX HEREDO-DEGENERATIFS : (voir tableau)

Ce cadre comprant les hér&do dégénérations spino-cérébelleuses (de Friedreich et l'hérédo-ataxie de Pierre Marie), les atrophies cérébelleuses dégénératives (atrophie olivo-ponto-cérébelleuse).
Nous avons trouvé 7 malades présentant une pathologie de ce type ; 5 ont eu le test complet, 2 le test simplifié.

a) L'HVA : son taux de base est abaissé de façon presque significative, égal à la moitié de la normale ; la réponse au Probénécide s'effectue à plus de 80% des valeurs théoriques ;

b) Le 5-HIAA : son taux de base est normal ; l'accumulation s'effectue à plus de 130% en moyenne.

c) Les rapports se trouvent abaissés de façon globale, et significative (*) sur les 7 tests au niveau de la 2ème P.L.

H - RESULTATS OBTENUS DANS LA SCLEROSE MULTILOCULAIRE (S.M.) :

Nous n'avons trouvé que 1 test complet et 1 test simplifié pour des malades suspects de présenter une SEP.

Le test complet présente des dosages totalement effondrés, culminant à 11 ng/ml. Le test incomplet n'arrive qu'à 31% de la valeur théorique en HVA et à 52% en 5 HIAA.
Ce qui réalise des moyennes après Probénécide de 25,5 ng/ml pour l'HVA et de 30,5 ng/ml pour le 5-HIAA, ce qui réalise une différence significative au coefficient de probabilité $p < 0,05$.
Cependant, il nous paraît hasardeux de conclure à partir de 2 tests. L'effondrement des valeurs témoigne sans doute de l'intensité et du nombre des lésions en particulier médullaires - DAVIDSON qui a étudié le taux basal (HVA-5HIAA-MHPG), ne trouve aucune différence significative pour l'HVA mais une baisse du 5 HIAA dans le LCR des SEP, qu'il interprète en fonction des lésions médullaires.

H - PATHOLOGIES DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE. A/ LES NARCOLEPSIES (tableau)

Nous avons retenu 2 syndromes Gélineau typiques comportant la triade classique (narcolepsie, cataplexie, hallucinations hypnagogiques), et contrôlé polygraphiquement avec endormissement en SP sous sommeil paradoxal) pour un malade ; et 4 narcolepsies essentielles isolées, enregistrées avec endormissement en SP.

A côté de ces pathologies fonctionnelles du sommeil nous avons retenu dans un 2ème groupe 3 narcolepsies dans le cadre d'une pathologie lésionnelle comme (Alzheimer, Chorée chronique, méningiome de la région pinéale).

1) Les narcolepsies essentielles :

a) L'HVA : le taux de base moyen est légèrement supérieur à la normale (51 ng/ml), à cause surtout de l'un des syndromes de Gélineau.
sous Probénécide, le renouvellement se fait de façon normale.

b) Le 5-HIAA : Le taux de base paraît légèrement bas (23 ng/ml) par rapport aux 86 tests de référence ; son ascension après Probénécide s'effectue à plus de 90%.

c) Les rapports : entre les taux d'augmentation des 2 catabolites et de leur accumulation sont pratiquement normaux.

2) Les narcolepsies symptomatiques :

a) L'HVA : le taux de base est légèrement abaissé, mais l'ascension sous l'effet du Probénécide est proche de 110%.

b) Le 5-HIAA : Le taux de base apparaît augmenté de façon significative (*) par rapport aux 5 témoins avec 41 ng/ml ; l'augmentation par le Probénécide se situe en moyenne à plus de 130% avec de grandes variations.

NOM	SEXE	AGE/ DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE	SN / ST	SPN / SPT	nx / Dr
TOU...	F.	63/66	72.06046 /10	Cataplexie diurne irrésistible avec hallucinations visuelles accompagnées de cris et d'un syndrome confuso-démentiel avec agitation puis épisodes comateux avec hypertonie en triple flexion.	Enregistrement polygraphique non pratiqué.		
DES...	M.	52/53	73.00686 /15	Endormissements directs en Sommeil Paradoxal l'après-midi, de type narcoleptique avec onirisme et zoopsies ; accès vasomoteurs, tremblement des mâchoires et des membres puis cataplexie avec dérobement, chute et parfois quadriparésie et mutisme. Dysomnie nocturne avec sommeil bien mal placé, éveils fréquents mais courte latence (10 mn) de la 1ère phase de SP. Syndrome de Gélineau.	320' / 370'	72' / 115'	
VER...	F.	44/48	74.08334 /148	Grosse dormeuse somnambule dans l'enfance, sevrée de sommeil pendant 23 ans (soins infirmiers auprès de sa mère) ; narcolepsie avec endormissement les après-midi et durant les week-end avec déambulation nocturne éveillée en milieu de nuit ; visions hypnogogiques crépusculaires peu colorées ; paralysies de réveil.	700' / 771'	167' / 171'	8x / 21'
MUC...	M.	47/48	74.08574 /150	Narcolepsie avec cataplexie brutale et onirisme rapide ; malaises avec prodromes (pâleur, hypotonie, flou visuel, dérobements) et mutisme, puis confusion post-critique ; cauchemars nocturnes avec zoopsies effrayantes ; rémission partielle. Pas de SL (hypoéveil nocturne) et SP tardif mais survenant d'emblée en fin de nuit ; éveil diurne sans SL ni SP.	600' / 900'	180' / 180'	
SAV...	F.	21/31	75.00833 /168	Endormissements narcoleptiques vers midi depuis un traitement par corticoïdes pour oedème de Quincke survenant après les repas, les lectures ou les trajets en voiture ; pas d'activité onirique évidente ; un seul épisode d'ébauche de flexion des genoux.	649' / 875'	210' / 253'	

Moyenne des 5 tests complets
± S.E.M.
t (2,31) ou (2,37)
* *

BRA...	M.	27/27	74.02396 /272 b	Brusques endormissements diurnes incoercibles chez un manipulateur de cuivre ; hypersomnie mixte considérable avec syndrome narcoleptique et 31,5% de SP ; seul le SP diurne sera un peu réduit par un traitement par Erythromycine ; mais résistera à l'association Anafranil - Captagon.	? / 730'	? / 230'	

Moyenne des 6 tests
± S.E.M.
t (2,26) ou (2,31)
* *

NARCOLEPSIES ESSENTIELLES

BAR...	F.	68/69	73.00299 /48	Maladie d'Alzheimer tardive, à forme presbiophrénique, avec EEG ralenti en permanence surtout dans la région frontale gauche et de nombreux endormissements diurnes aboutissant rapidement au SP. Plusieurs polygraphies très différentes mais avec bouffées de mouvements oculaires pathognomoniques d'une lésion préfrontale, et arrêté du SL ; hypoéveil diurne constant.	550' / 600'	162' / 180'	7x / 26'
RIB...	F.	48/48	72.03070 /65	Méningiome angioblastique récidivant de la région pinéale, présentant des troubles mnésiques, un mutisme akinétique, un tableau d'hydrocéphalie à pression basse puis une rigidité de la nuque et des MS, peu avant l'exitus ; parésie du III G dans l'élévation du regard ; grosse détérioration mentale ; bouffées S («delta») fronto-temporales surtout à G, sur un tracé EEG ralenti globalement ; tracé polygraphique «abominable» : très peu de sommeil normal ni paradoxal, ou alors très atypique et tardif, et hypoéveil diurne avec endormissements directs en SP ; au total donc désorganisation circadienne évoquant un déficit en mélatonine.	Enregistrement non pratiqué		
TER...	F.	35/40	75.08779 /207	Syndrome choréique proche d'une maladie de Huntington avec état prédémentiel, détérioration importante par atrophie mixte, surtout frontale G (sillons confluents) ; mouvements anormaux stéréotypés inaugurant des attaques de sommeil diurne avec SP et onirisme ; sommeil nocturne de mauvaise qualité.			

Moyenne des 3 tests
± S.E.M.
t (2,45)
*

NARCOLEPSIES SYMPTOMATIQUES

Moyenne des 9 tests
± S.E.M.
t (2,23) ou (2,20) ou (2,18)
* * *

NARCOLEPSIES

PROB.	HVA AV	HVA AP	%Théor.	Δ HVA	%Théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	%Théor.	Δ 5HIAA	%Théor.	Δ HVA/ Δ 5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
±4	±8	±30		±28		±3	±19		±20		±0,1	±0,2
2,1	64	275	150,4%	211	152,9%	15	139	91,8%	124	110,7%	1,701	1,978
6,0	113	140	93,1%	27	25,3%	29	98	89,3%	69	91,6%	0,390	1,429
–	26	130		104		30	140		110		0,945	0,929
1,6	26	114	63,3%	88	65,0%	24	148	100,0%	124	113,7%	0,710	0,770
4,3	26	223	114,6%	197	132,0%	16	90	54,1%	74	59,1%	2,662	2,478
1,0	51,0	176,4	105,3%	125,4	93,8%	22,8	123,0	83,8%	100,2	93,8%	1,251	1,434
1,8	±17,1	±31,0	±18,3%	±34,2	±29,5%	± 3,1	±12,0	±10,1%	±12,0	±12,5%	±0,407	±0,323
,57	0,21	0,10		0,01		0,41	0,40		0,31		0,22	0,20
.S.	N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
				0,10					0,60			
				N.S.					N.S.			
7,0						28	121	103,8%	93	114,3%		
0,2						23,7	122,7	87,8%	99,0	97,9%	1,267	1,438
1,6						±2,7	±9,8	±8,8%	±9,9	±10,5%	±0,407	±0,322
,44						0,66	0,43		0,28		0,18	0,19
.S.						N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
									0,73			
									N.S.			
9,2	47	230	137,4%	183	148,7%	28	131	99,5%	103	108,9%	1,777	1,756
6,0	43	113	116,4%	70	126,4%	35	77	186,3%	42	277,8%	1,655	1,467
2,7	32	121	65,0%	89	63,1%	60	85	54,6%	25	21,6%	3,560	1,424
6,0	40,7	154,7	106,3%	114,0	112,7%	41,0	97,7	113,5%	56,7	136,1%	2,012	1,584
5,1	±4,5	±37,7	±19,4%	±34,9	±25,6%	±9,7	±16,8	±38,6%	±25,0	±75,2%	±0,656	±0,107
,35	0,57	0,36		0,24		2,45	0,58		1,77		1,34	0,27
.S.	N.S.	N.S.		N.S.		*	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
				0,20					0,28			
				N.S.					N.S.			
8,6	47,1	168,2	105,7%	121,1	101,9%	29,4	114,3	86,4%	84,9	112,2%	1,427	1,472
2,1	±10,5	±22,6	±12,7%	±23,7	±18,8%	±44	± 9,0	±15,1%	±11,7	±26,3%	±0,336	±0,172
,08	0,01	0,10		0,10		1,32	0,02		0,38		0,18	0,13
.S.	N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
				0,17					0,85			
				N.S.					N.S.			

c) Le rapport des augmentations des 2 métabolites est normal alors que celui de l'HVA après Probénécide sur le 5-HIAA est constamment augmenté.

3) L'étude globale des 9 tests retrouve un profil biologique en tous points normal.

Le profil monoaminergique des narcolepsies apparaît proche des témoins. Il faut remarquer que l'anomalie est surtout de répartition du SP dans le nycthémère avec une durée totale de SP et un rapport SP/sommeil total proches de la normale pour beaucoup de malades. Ces variations qualitatives n'ont peut être pas de répercussion biochimique à la différence des pathologies où la quantité de SP et ST est très perturbée

B/ LES HYPERSOMNIES NOCTURNES (cf. tableau)

L'hypersomnie n'est là qu'un symptome clinique et polygraphique associé à une autre pathologie. Sans trouble de la vigilance diurne ; elles sont soit harmonieuses dans 2 cas, soit riches en SP dans les 4 autres, représentant 5 tests complets et 1 test simplifié.

1) Dans les 2 cas d'hypersomnie nocturne harmonieuse (TST supérieur à 10 h sans trouble de la vigilance diurne et taux de SP non augmenté) :

a) L'HVA : le taux de base est extrêmement bas (15,5 ng/ml) approchant de la significativité ; l'augmentation sous Probénécide s'effectue à 150% de la moyenne théorique d'où une accumulation à plus de 102%.

b) Le 5-HIAA : du taux basal est bas en comparaison des 86 tests de référence avec 19,5 ng/ml ; l'augmentation par blocage de la réabsorption représente 120% du théorique soit une accumulation de 100%.

c) Les rapports des résultats des 2 métabolites entre eux est légèrement augmenté, surtout au niveau de la 2ème P.L.

d) La polygraphie n'a précisé la répartition du SP que dans l'un de ces 2 tests : 4 places d'une durée moyenne de 23 mn ; l'augmentation de l'HVA se situe à 203 ng/ml et celle du 5-HIAA à 88 ng soit respectivement 173,6 et 89,1%.

Ce résultat est en accord avec la théorie publiée par J. MOURET et Coll., selon laquelle l'augmentation de l'HVA serait proportionnelle à la durée moyenne des phases de SP, alors que le 5-HIAA serait corrélé d'une façon significative avec le nombre de ces phases (comme si, d'une façon un peut imagée, il existait au niveau du tronc cérébral un système de neurones indolaminergiques déclenchant le Sommeil Paradoxal dont le mécanisme d'entretien serait assuré par des neurones dopaminergiques).

Il est regrettable que le Probénécide ne permette pas d'étudier le turn-over du MHPG catabolite de la Noradrénaline, dont le métabolisme serait intéressant dans ce cadre (PUJOL et Coll. 1968) ; d'autant que la région pontine qui semble jouer un rôle primordial dans le SP chez l'animal (ROUSSEL et Coll. 1967 ; JOUVET, 1972) et chez l'homme (BOUCHER et Coll. 1974) renferme une forte proportion de neurones noradrénergiques (DAHLSTROM et FUXE, 1964 ; OLSON et Coll. mais aussi des concentrations non négligeables de Dopamine (GERARDY et Coll. 1969).

2) Dans le cadre des hypersomnies en SP (H.S.S.P.)

a) L'HVA présente un taux de base élevé d'une façon extraordinaire dans les 3 tests complets et hautement significative (* *) ; cependant l'augmentation (89 ng/ml), sous Probénécide ne se fait qu'à 60% de la normale d'où une accumulation diminuée de 20%, mais il y a l'influence du test simplifié, pratiqué chez un parkinsonien.

b) Le 5-HIAA : le taux de base est faible (dans un cas surtout) par rapport aux 86 cas de référence ; l'augmentation par le Probénécide se situe à 80%, l'accumulation à 70%.

c) Le Rapport des augmentations est subr-normal en dehors du malade Parkinsonien. Celui des dosages de la 2ème P.L. est au contraire élevé, à cause du taux basal anormalement fort.

d) L'étude polygraphique n'apporte la répartition du SP que dans un test où la corrélation exposée ci-dessus ne se vérifie que par le 5-HIAA et le nombre de phases de SP .

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE	SN / ST	SPN / SPT	D
LAB...	F.	65/67	73.05638 /71	Démence présénile du type maladie de Pick ; ralentissement fronto-temporal G de l'EEG par HPN puis spontanément ; tracé polygraphique pauvre en SL et en SP (14%) avec une latence de 140 mn ; puis disparition du SL et du SP avec un endormissement diurne lors du tracé ultérieur de 6 mois.	660' / 660'	92' / 92'	4 2
GAG...	M.	14/20	75.00241 /162	Tableau d'Hérédo-Dégénérescence Spino-Cérébelleuse de Friedreich ; organisation normale du sommeil (de 22 à 09 h) malgré une note subjective de 5/10 ; importante activité en fuseaux et mouvements oculaires nets et rapides en SP, qui représente 19,2%.	655' / 655'	126' / 126'	

Moyenne des 2 tests
±S.E.M.
t (2,57)

HYPERSOMNIE NOCTURNE ISOLEE (TST > 600 mn)

DUM...	F.	05/18	72.05270 /01	Syndrome choréïque et secousses myocloniques sur aspect d'hérédo-Dégénérescence Spino-Cérébelleuse de Pierre-Marie ; hypersomnie riche en SP (32 et 25%) ; EEG ralenti de facon diffuse ; pointes-ondes lors de la stimulation lumineuse intermittente.	610' / 610'	171' / 171'	7
HER...	F .	33/33	73.01989 /21	Démence présénile du type maladie de Pick avec atrophie corticale majeure ; hypersomnie harmonieuse riche en SP (27%) mais très pauvre en SL	530' / 530'	142' / 142'	7
CHA...	F.	58/62	73.05586 /49	Syndrome choréïque sur terrain mélancolique et dépressif avec détérioration psychométrique notable ; hypersomnie en SP (29 et 32%) mais très pauvre en stade IV, rejeté en fin de nuit.	445' / 445'	135' / 135'	4 34

Moyenne des 3 tests complets
± S.E.M.
t (2,45) et (3,71)
* * *

COL...	F.	46/46	75.07137 /237	Volumineux méningiome du tiers antérieur de la faux du cerveau ; exérèse élargie aux sinus frontaux puis hydrocéphalie nécessitant la mise en place d'une valve de dérivation de L.C.R. ; ensuite symptomatologie frontale avec totale y compris à la douleur ; apparition d'un syndrome strié. Sommeil nocturne très riche en SP (37%) surtout en raison du nombre élevé de phases, dont la première est excessivement précoce, et qui s'accompagnent d'irrégularités du rythme respiratoire avec de longues pauses ; hypothèse d'une atteinte du système (méso)-limbique dopaminergique avec beaucoup de SP.	470' / 470'	174' / 174'	

Moyenne des 4 tests
± S.E.M.
t (2,45) ou (2,37)
* *

HYPERSOMNIE NOCTURNE EN S.P. (> 25 %)

Moyenne des 7 tests
± S.E.M.
t (2,23) ou (2,26)
* *

PROB.	HVA AV	HVA AP	%Théor.	Δ HVA	%Théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	%Théor.	Δ5HIAA	%Théor.	Δ HVA/ Δ 5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
±4	±8	±30		±28		±3	±19		±20		±0,1	±0,2
18,0	22	225	139,7%	203	173,6%	22	110	89,1%	88	100,7%	2,307	1,845
18,2	9	170	104,9%	161	136,5%	17	138	110,6%	121	136,6%	1,331	1,232
18,1	15,5	197,5	122,3%	182,0	150,0%	19,5	124,0	99,8%	104,5	118,6%	1,742	1,593
±0,1	±6,5	±27,5	±17,4%	±21,0	±23,5%	±2,5	±14,0	±10,7	± 16,5	±17,9%	±0,614	±0,311
0,03	2,28	0,49		1,18		0,29	0,31		0,33		1,09	0,22
N.S.	N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
				0,95					0,90			
				N.S.					N.S.			
11,6	96	138	108,7%	42	49,9%	8	69	86,6%	61	124,9%	0,689	2,000
24,3	86	218	112,0%	132	88,4%	28	105	63,1%	77	61,5%	1,714	2,076
14,9	86	134	92,7%	48	47,5%	25	62	60,7%	37	53,9%	1,298	2,161
16,9	89,3	163,3	104,5%	74,0	61,9%	20,3	78,7	70,1%	58,3	80,1%	1,268	2,076
±3,8	±3,3	±27,3	±6,0%	±29,0	±13,2%	±6,2	±13,3	±8,3%	±11,6	±22,5%	±0,299	±0,046
0,21	3,87	0,19		1,19		0,11	1,30		1,24		0,30	2,11
N.S.	* *	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
				2,93					0,42			
				*					N.S.			
17,8		23	14,4%				89	72,9%				0,258
				1,80					0,16			
				N.S.					N.S.			
17,1	89,3	128,2	81,9%	(38,9)	61,9%	20,3	81,2	70,8%	(60,9)	80,1%	(0,639)	1,578
±2,7	±3,3	±40,0	±22,1%	±38,2	±13,2%	±6,2	±9,8	±5,9%	±11,8	±22,5%	± 0,515	±0,458
0,23	3,87	0,89		1,85		0,11	1,41		1,15		1,77	0,15
N.S.	* *	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
				0,70					0,46			
				N.S.					N.S.			
17,5	59,8	151,3	95,4%	(91,5)	97,2%	20,0	95,5	80,5%	(75,5)	95,5%	(1,212)	1,586
±1,7	±18,3	±30,1	±17,4%	±34,1	±24,7%	±3,5	±11,5	±7,7%	±14,0	±16,5%	±0,295	±0,300
0,20	0,64	0,48		0,76		0,21	0,87		0,72		0,42	0,20
N.S.	N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
				0,06					0,87			
				N.S.					N.S.			

L'étude globale des 6 hypersomnies est décevante mais 2 critiques peuvent être formulées :

- d'une part tous les malades ne sont pas uniquement atteints de pathologie du sommeil et celle-ci s'inscrit parfois dans une maladie à déterminisme monoaminergique qui évidemment interfère avec les dosages.

- d'autre part, nous n'avons pu par insuffisance de ces polygraphies étudier systématiquement les observations en fonction de l'hypothèse de MOURET et Coll. énoncée ci-dessus.

C/ LES TROUBLES DE LA VIGILANCE

1) COMAS

Un certain nombre de malades dans des groupes pathologiques variés ont présenté un coma terminal ou au cours de l'évolution de la maladie. Partant de ce symptome nous avons étudié le probénécide de 6 observations avec une accumulation d'HVA à 75% de la normale et un 5-HIAA à 50% des valeurs théoriques.
L'hétéréogénéité de ce groupe interdit tout essai de corrélation et nous n'avons pas pensé nécessaire de faire figurer ces observations.

2) MUTISMES AKINETIQUES

7 malades ont présenté ce syndrome clinique et ont été analysés. Les chiffres sont proches de la normale pour la moyenne avec une dispersion ectrême surtout du 5-HIAA témoignent de la variété des processus en cause.

3) SYNDROMES HALLUCINATOIRES (cf. tableau)

Cette étude regroupant divers syndromes dépressifs, striés, atrophiques encéphalopathiques, et des troubles du sommeil, totalise 9 tests complets et 3 tests simplifiés, ayant en commun un syndrome confusohallucinatoire important au cours

NOM	SEXE	AGE /DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE
TOU...	F.	63/66	72.06046 /10	Syndrome dépressif - syndrome strié - état comateux - crises d'agitation comportant des hallucinations visuelles avec cris, et endormissements soudains ; puis syndrome confuso-démentiel avec aphasie et myoclon
SKA...	F.	34/35	72.06675 /13	Syndrome strié sur terrain dépressifé mutique et de psychose hallucinatoire ardemment déniée, mais qui récidivera un an plus tard, sous forme de monologues délirants, également niés par la malade.
DES...	M.	52/53	73.00686 /15	Délire et confusion mentale lors d'un état fébrile durant 1 mois il y a 10 mois ; puis accès de contractures scapulairesé puis attaques narcoleptiques et cataplectiques avec zoopsies oniriques, mais aussi visions hypnagogiques à l'état d'éveil apparent.
DAN...	M.	64/65	73.06977 /84	Tableau de main D pariétale et de démence (pré-sénile du type Alzheimer sur un terrain syphilitique ancien mais n,évoquant guère une paralysie générale ; hallucinations avec visions de crimes, avec angoisse, crises de larmes et impressions de double personnalité ; par la suite hémiplégie D avec crises temporales subsistante
VER...	F.	44/48	74.08334 /148	Narcolepsie avec endormissements irrésistibles quotidiens et hypersomnie majeure tous les week-ends, avec onirisme abondant ; chaque soir visions hypnagogiques colorées de rats, souris, araignées et de personnes.
DRE...	F.	55/55	74.10506 /161	Encéphalopathie anoxique ou métabolique post-opératoire avec confusion mentale et hallucinations avec syndrome pyramidal bilatéral, cérébelleux aux M.I. et une note extra-pyramidale.
BER...	F.	65/66	75.02203 /176	Syndrome dépressif, rebelle à la sismothérapie, avec accès de mélancolie stuporeuse, au décours d'une hépatite virale (1 an avant) puis atteinte frontale et striée ; délires de persécution avec hallucinations puis crise anxieuse lors de l'essai en vain de TRH-Dopa ; améliorée par l'association Haldol-Largactil ; carence polyvitaminique sans signes de polynévrite.
JIG...	M.	58/63	75.02203 /176	Etat dépressif réactionnel intense, avec asthénie, troubles de la marche et de l'équilibre, syndrome akinéto-hypertonique rebelle, atteinte des fonctions supérieures, troubles de l'élévation du regard, hallucinations vespérales puis permanentes et délirantes, avec impression de catastrophe imminente, de présence d'animaux , régression du syndrome confuso-onirique par neuroleptiques puis prostigmine.
SOL...	M.	57/58	76.08461 /264	Asthénie vespérale avec tremblement de la jambe D, marche difficile, voix faible, hypertonie axiale et proxim plastique sur terrain dépressif chronique. Parkinson akinéto-hypertonique - délire persécutoire à base d'hallucinations auditives.

Moyenne des 9 tests
±S.E.M.
t (2,18) ou (2,20)
* *

PIE...	M.	48/64	75.04134 /187	Insomnie ancienne et rebelle avec hallucinations du type hallucinose hypno-pompique manifestations exceptionnelles en relation avec la privation de sommeil ; la polygraphie enregistre 143 mn puis 90 mn par 24 h, sans S.P. ; hallucinations auditives (sonnerie de téléphone) et surtout visuelles (personnages historiques tirés du livre de chevet, inconnus grimacants puis paysages et animaux...).
VIO...	F.	61/61	75.12057 /216	Tableau d'encéphalopathie éthylique et carentielle de Gayet-Wernicke, avec atteinte géniculée bilatérale, agitation anxieuse et hallucinations provoquant des terreurs ; grandes phases de somnolence retrouvées par polygraphie ; exitus rapide ; vérification non concluante.
FRA...	M.	32/54	76.09944	Syndrome de Gélineau ancien avec accès de catalepsie et antécédents de comtialité temporale ; onirisme important lors d'endormissements post-prandiaux avec phénomènes paralytiques inauguraux ; hypnagogisme fréquent et rêves éveillés terrifiants.

Moyenne des 3 tests
±S.E.M.
t (2,45) et (3,71)
* *
Moyenne des 12 tests
± S.E.M.
t (2,13) et (2,95)
* * *

SYNDROME HALLUCINATOIRE DANS LE CADRE DE DIVERSES ATTEINTES NEUROLOGIQUES

PROB.	HVA AV	HVA AP	%Théor	Δ HVA	%Théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	%Théor.	Δ 5HIAA	%Théor.	Δ HVA/ Δ5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
±4	±8	±30		±28		±3	±19		±20		±0,1	±0,2
28,1	64	275	150,4%	211	152,9%	15	139	91,8%	124	110,7%	1,701	1,978
9,4	40	48	41,7%	8	11,0%	19	26	40,2%	7	19,7%	1,443	1,846
16,0	113	140	93,1%	27	25,3%	29	98	89,3%	69	91,6%	0,390	1,429
11,0	96	162	105,1%	66	81,5%	54	58	76,8%	4	9,8%	16,500	2,793
	26	130		104		30	140		110		0,945	0,929
28,0	25	247	115,2%	222	128,8%	73	100	52,1%	27	18,3%	8,222	2,470
32,6	23	221	92,5%	198	103,2%	43	212	94,9%	169	96,4%	1,172	1,042
10,0	10	77	65,0%	67	88,3%	22	60	87,3%	38	96,9%	1,763	1,283
24,0	23	201	104,1%	178	120,5%	32	213	129,5%	181	146,6%	0,983	0,944
19,1	46,7	166,8	95,9%	120,1	88,9%	35,2	116,2	82,7%	81	73,7%	1,483	1,435
±3,1	±12,1	±25,4	±11,5%	±27,2	±17,5	±6,2	±22,0	±9,7%	±22,6	±18,0%	±1,946	±0,237
0,17	0,02	0,13		0,12		1,63	0,07		0,35		0,05	0,21
N.S.	N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
				0,33					0,44			
				N.S.					N.S.			
18,8		285	172,4%				262	203,3%				1,088
40,0		146	52,5%				152	55,5%				0,961
8,0		4	3,7%				28	50,9%				0,143
22,3	(46,7)	145,0	76,2%	(98,3)		(35,2)	147,3	103,2%	(112,1)		(0,877)	0,994
±9,4		±81,1	±50,1%				±67,6	±61,6%				±0,346
0,57		0,38		0,31			0,60		0,65			1,43
N.S.		N.S.		N.S.			N.S.		N.S.			N.S.
20,0	(46,7)	161,3	90,5%	(114,7)		(35,2)	124,0	88,3%	(88,8)		(1,292)	1,301
±3,1		±25,7	±14,5%				±22,1	±13,8%				±0,217
0,31		0,24		0,07			0,27		0,65			0,57
N.S.		N.S.		N.S.			N.S.		N.S.			N.S.

de leur évolution.

a) L'HVA : son taux basal est normal ; la réponse sous Probénécide se fait à 90% en moyenne.

b) Le 5-HIAA : son taux basal est normal ; l'augmentation s'effectue à 75% et l'accumulation à 85%.

c) Les rapports des taux des 2 catabolites diffèrent peu de la normale.

d) L'existence d'un symptome du type hallucinataoire ne modifie guère le profil biologique des malades.

4) LES TROUBLES DE LA VIGILANCE à type D'AEVEIL ou d'HYPO-EVEIL, sur des critères polygraphiques apparaissent chez 23 de nos malades, comportant 18 tests complets, 3 dosages de base, 1 test simplifié et 1 test limité à l'étude du 5-HIAA.

Le tableau correspondant n'a pas été publié en raison de la disparité nosographique de ce groupe comportant différentes pathologies dégénératives déjà étudiées.

a) L'HVA : y présente un taux basal significativement (* *) abaissé avec une moyenne de 25 ng/ml des 18 tests complets ; son augmentation s'effectue à 80% environ.

b) Le 5-HIAA a un taux de base normal et son ascension est strictement normale.

c) Les rapports se trouvent donc abaissés, surtout pour les dosages de la 2ème P.L.

D/ - RESULTATS OBTENUS DANS LES INSOMNIES ET HYPOSOMNIES

Les difficultés de réalisation du test au probénécide expliquent facilement que nous n'ayons qu'une insomnie fonctionnelle. Toutes les autres observations concernent des malades pour lesquels l'insomnie résulte de lésions aiguës ou dégénératives des structures du sommeil.

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE	SN / ST	SPN / SPT	(Temps d'éve T.E. / T.Enr.
RIV...	F.	24/29	72.06448 /04	Chorée de Huntington avec syndrome cérébelleux ; 2 tracés révélant une mauvaise organisation du sommeil, entrecoupé d'éveils avec peu de stade IV, tardif ; 11 et 22% de SP avec rareté et lenteur des mouvements oculaires.	277' / 277'	48' / 48'	(Temps d'Enr trement)
BAU...	M.	54/55	72.04038 /09	Encéphalopathie éthylique avec troubles de la mémoire ; quatre tracés très pauvres en SL et SP, puis un endormissement diurne allant jusqu'au SP ; suspicion d'atteinte des noyaux du raphé pontique (SP - 1% puis 2,7 % puis 3,2% puis 29% sous TRY 5 gr)	290' / 290'	49' / 49'	?
TAN...	F.	68/73	72.02751 /11	Démence (Pré) sénile avec mutisme akinétique et logoclônies évoquant une maladie de Pick non certaine d'après la vérification anatomique ; 2 tracés différents (83' puis 4oo' de ST ; 9' puis 5' de SP, soit 11 puis 1%), faisant suspecter une atteinte de la région pontique.	241' / 241'	7' / 7'	?
CHO...	F.	60/63	73.01991 /18	Démence présénile proche d'une maladie d'Alzheimer avec atteinte des fonctions symboliques ; sommeil de mauvaise qualité, haché par un éveil de 0 h à 04 h ; aspect d'hypoéveil avec agitation et clignement des yeux ; 3 périodes de sommeil comportant 13% de SP.	334' / 334'	44' / 44'	?
HOR...	M.	63/64	73.06004 /58	Syndrome de Steele-Richardson sur terrain éthylique, avec troubles oculaires, chutes et insomnie retrouvée sur 2 tracés : sommeil haché de longs éveils de 1 à 2 h, en cycles de 40' avec ou sans SP, lequel représente 30' (13%) puis 18' (6,5%).	250' / 250'	24' / 24'	
PIE...	M.	54/58	74.04919 /247	Syndrome de Shy et Drager sans signe net de dysautonomie, mais avec hypotension orthostatique marquée, avec lipothymies ; tracé nocturne désorganisé, haché par de longs éveils ; fuseaux pointus anormaux occipitaux D en stade II ; SP aare (16,3%) avec conservation du tonus musculaire pendant de courtes durées. Pas de stade IV ; 10' de stade III.	276' / 276'	45' / 45'	1164' / 1440'

Moyenne des 6 tests complets
± S.E.M.
t (2,26)
*

NEM...	F.	47/50	74.00501 /86	Dépression d'involution avec épisodes de mélancolie délirante, de névrose d'angoisse, d'idées d'indignité, de fatalité, de mort sans grandes détérioration ou atrophie ; petits endormissements diurnes en stade I et tracé de nuit désorganisé par beaucoup d'éveil : un seul cycle complet, entre 0h et 3 h, mais près de 22% de SP.	249' / 270'	52' / 52'	1170 / 1440'
NIE...	M.	61/69	75.06258 /195	Syndrome de Steele-Richardson évoluée, présentant des troubles de la vigilance diurne (85 minutes de stade I) et une hyposomnie nocturne avec 4% de SP et 3 heures consécutives d'éveil.	281' / 376'	12' / 12'	1064' / 1440'
ROL...	M.	47/53	72.02538 /233	Syndrome strié surtout akinéto-hypertonique avec atrophie olivoponts-cérébelleux retrouvée à la P.E.G., puis apparition de myoclonies de la face et du MSD ; décès par fausse route alimentaire et inondation pulmonaire en milieu psychiatrique ; sommeil nocturne très diminué, avec 5,5% de SP, organisé en 3 cycles.	270' / 270'	15' / 15'	1176' / 1440'
MON...	M.	47/51	76.02570 /238	Syndrome de Creutzfeldt-Jakob probable avec détérioration progressive et syndrome frontal à type d'euphorie niaise, atrophie sous-corticale frontale et insulaire G ; tracé nocturne perturbé par de nombreux éveils ; 13% de SP	303' / 303'	39' / 39'	1137' / 1440'
BUR...	M.	35/36	76.04410 /188	Syndrome parkinsonien juvénile surtout tremblant déclenché puis réactivé dans les suites immédiates de syndromes grippaux ; insomnie sans onirisme exagéré mais avec irritabilité.		Polygraphie non pratiquée	
BRA...	M.	26/29	75.11261 /272b	Chorée de Huntington révélée sur un terrain dépressif et irritable par des troubles de l'équilibre et de la marche puis syndrome cérébelleux et grosse détérioration psychométrique ; sommeil nocturne haché de longs éveils, sans modulation harmonieuse et avec une seule phase de SP en fin de nuit (9,2%).	357' / 357'	33' / 33'	1083' / 1440'

Moyenne des 6 tests incomplets
±S.E.M.
t (2,78) ou (2,57) ou (2,45) ou (2,37) ou (2,31)
* * * * *

INSOMNIE GLOBALE (ST < 360 mn et SP < 60 mn)

Moyenne des 12 résultats
± S.E.M.
t (2,23) ou (2,20) ou (2,18) ou (2,16) ou (2,15)
* * * * *

PROB.	HVA AV	HVA AP	% Théor.	Δ HVA	%Théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	%Théor.	Δ 5HIAA	%Théor.	Δ HVA/ Δ 5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
18,3	47	172		125		21	114		93		1,344	1,509
±4	±8	±30		±28		±3	±19		±20		±0,1	±0,2
16,5	30	160	104,5%	130	119,0%	22	128	113,1%	106	135,3%	1,226	1,250
4,6	20	93	103,8%	73	151,4%	26	33	103,9%	7	76,9%	10,429	1,818
17,8	44	224	140,0%	180	155,3%	6	17	13,9%	11	12,8%	16,363	13,176
20,2	27	112	64,8%	85	66,3%	25	100	72,2%	75	74,5%	1,133	1,120
6,0	46	48	49,4%	2	3,6%	31	51	123,3%	20	132,3%	0,100	0,941
16,9	7	61	39,3%	54	48,5%	18	77	66,4%	59	73,1%	0,915	0,792
13,7	29,0	116,3	83,6%	87,3	90,7%	21,3	67,7	82,1%	46,3	84,1%	1,885	1,719
±2,7	± 4,5	±26,9	±15,8%	±25,2	±24,9%	±3,5	±17,1	±16,5%	±16,0	±18,5%	±3,097	±2,117
0,99	2,47	1,38		1,00		0,07	1,81		1,84		0,16	0,09
N.S.	*	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
				0,24					0,08			
				N.S.					N.S.			
produit parasite						74	242		168			
21,1						73	217	150,0%	144	135,8%		
9,0		34	30,1%				63	101,8%				0,540
20,9		100	56,7%				155	108,2%				0,645
20,9		110	62,3%				113	78,9%				0,973
	12					27						
18,0	12	81,3	49,7%	(69,3)		58,0	158,0	109,7%	100,0	135,8%	(0,693)	0,515
±3,0		±23,8	±9,9%			±15,5	±32,9	±14,8%	±57,8			±0,195
0,06	1,78	2,08				3,08	1,16		0,31			3,29
N.S.	N.S.	N.S.		1,11		*	N.S.		N.S.			*
				N.S.					0,79			
									N.S.			
15,4	26,6	104,7	72,3%	(78,1)		33,5	108,7	93,2%	75,2	91,5%	(1,039)	0,963
±2,0	±5,6	±18,7	±12,0%	±25,5		±7,9	±19,3	±11,8%	±21,7	±17,3%	±3,286	±1,468
0,73	2,16	2,01		1,24 NS		1,14	0,17		0,56		0,08	0,27
N.S.	N.S.	N.S.		0,74		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
				N.S.					0,08			
									N.S.			

Nous avons utilisé les critères polygraphiques (labo. Pr. JOUVET) pour classer ces différentes insomnies : d'une part, un groupe avec absence complète en SP, d'autre part des hyposomnies mixtes.

1) Les Insomnies Totales, sans SP - (TST < 90 mn) (tableau)

Chez 4 malades nous avons trouvé une telle disparition du sommeil.

a) L'HVA : présente des taux de base (20,5 ng/ml) et d'accumulation (62,5 ng/ml) significativement (*) abaissés, de même que l'augmentation et l'accumulation réalisées. Mais il faut noter que 3 des malades présentaient un syndrome dégénératif nigrostriatal.

b) Le 5-HIAA : ses taux sont abaissés sous Probénécide, mais moins que l'HVA.

c) Les rapports entre les 2 se trouvent donc diminués.

2) Les insomnies marquées sans S.P. (TST < 360 mn)

Dans ce groupe la baisse de l'HVA n'est pas retrouvée de même que pour le renouvellement du 5-HIAA.

3) Les hyposomnies globales (TST < 360 mn et SP < 50')

5 tests complets et 2 simplifiés comportent ces critères polygraphiques :

- l'HVA est globalement diminué de 30% environ
- le 5-HIAA de base est significativement (*) diminué ainsi que son augmentation sous Probénécide.

NOM	SEXE	AGE DEBUT /TEST	OBS. /TEST	RESUME CLINIQUE	SN / ST	SPN / SPT	T / T.I
LEB...	M.	61/63	72.00297 /29	Syndrome d'Adams-Van Bogaërt avec paraparésie spasmodique ; EEG ralenti par HPN avec somnolence ; 2 tracés polygraphiques sans SP ni SL (16' de S.L.) ; mais hallucinations et monologue incessant qui disparaîtront sous Dopa (1 phase de SP entre des épisodes de stade I).	16' / 16'	0' / 0'	58 / 60
PER...	F.	55/56	73.00091 /30	Démence Pré-sénile du type maladie d'Alzheimer ; tracé EEG désorganisé avec ondes lentes bifrontales par HPN ; insomnie considérable ; stade «A» - 75% - stade «B» - 25% (non classiques). Inefficacité des corticoïdes, des antidépresseurs et du Piracétam.	40' / 40'	0' / 0'	
MON...	M.	65/66	74.10589 /160	Syndrome strié atypique évoquant un syndrome d'Adams-Van Bogaërt avec signes d'atteinte de la corne antérieure ; importante détérioration avec atrophie surtout D ; insomnie pratiquement totale 50% en stade «A» et 50% en stade «B», par épisodes très courts.	82' / 82'	0' / 0'	136 / 144
JIG...	M.	58/63	75.02203 /176	Syndrome parkinsonien akinéto-hypertonique d'origine dépressive avec hallucinations délirantes intenses ; EEG ralenti en temporale G puis de facon diffuse avec une légère somnolence ; tracé «bizarre» oscillant entre l'éveil comportemental et un état d'assoupissement très léger d'où on le tire très facilement (stade I)	60' / 60'	0' / 0'	114 / 120

Moyenne des 4 tests
± S.E.M.
t (2,37) et (3,50)
* **

INSOMNIE CONSIDERABLE (< 90 mn) SANS SOMMEIL PARADOXAL

FOR...	F.	65/66	73.03797 /31	Démence Pré-Sénile du type maladie d'Alzheimer ; hyposomnie globale en stade «A» et «B» en 4 épisodes ; pas de SP.	160' / 160'	0' / 0'	1280' / 1440'
MAR...	F.	63/66	73.05726 /50	Maladie d'Alzheimer, présentant un ralentissement EEG global, surtout antérieur et un tracé particulier, perturbé par une agitation permanente en stade «A» (1/3) et «B» (2/3), sans SL ni SP typiques.	333' / 333'	0' / 0'	1107' / 1440'

Moyenne des 2 tests complets
± S.E.M.
t (2,57) et (4,03)
* **

PIE...	M.	48/64	75.04134 /187	Terrain insomniaque ancien présentant des hallucinations des «imageries nocturnes» (personnages historiques ou inconnus ou animaux) de type hallucinose hypno-pompique rebelle aux médicaments ; polynévrite prédiabétique et atteinte vestibulaire centrale avec des vertiges et démarche ébrieuse ; insomnie presque totale avec suppression complète du SP et seulement 3' en stade III ; sous TRY amélioration clinique mais aggravation polygraphique (90' de sommeil en stade I uniquement)	143' / 143'	0' / 0'	1297 / 1440
PER...	M.	47/48	74.07307 /164 b	Syndrome de Steele-Richardson - apragmatisme, lenteur puis chutes et épisodes confusionnels ; sommeil rare (4 à 5 h par nuit), sans SP ; désorganisation totale des états de vigilance ; hypothèse d'atteinte des récepteurs post-synaptiques ; inefficacité de l'injection sous cutanée d'apomorphine («Je bâille mais je n'ai pas sommeil»).	270' / 270'	0' / 0'	

Moyenne des 4 résultats
± S.E.M.
t (2,45)
*

INSOMNIE IMPORTANTE (< 360 mn) SANS S.P.

Moyenne des 8 résultats
± S.E.M.
t (2,23) ou (2,26)
* *

PROB.	HVA AV	HVA AP	% Théor.	ΔHVA	% Théor.	5HIAA AV	5HIAA AP	%Théor.	Δ5HIAA	%Théor.	Δ HVA/ Δ 5HIAA	HVA AP/ 5HIAA AP
15,5	23	40	27,1%	17	16,3%	19	46	43,3%	27	37,3%	0,630	0,869
8,9	33	78	69,3%	45	64,0%	10	23	37,6%	13	39,9%	3,461	3,391
20,0	16	55	32,0%	39	30,7%	41	143	104,3%	102	102,6%	0,382	0,385
10,0	10	77	65,0%	67	88,3%	22	60	87,3%	38	96,9%	1,763	1,283
13,6	20,5	62,5	48,3%	42,0	49,8%	23,0	68,0	68,1	45,0	69,2%	0,933	0,919
±2,5	±4,9	±9,2	±10,9	±10,3	±16,2%	±6,5	±26,1	±16,4%	±19,7	±17,7%	±0,789	±0,738
0,93	2,63	3,13		2,51		0,30	1,46		1,68		0,86	1,86
N.S.	*	*		*		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
				0,07					0,04			
				N.S.					N.S.			
37,3	22	361	136,8%	339	157,0%	25	153	59,9%	128	62,9%	2,648	2,359
9,3	107	166	144,8%	59	81,6%	47	68	106,4%	21	60,0%	2,809	2,441
23,3	64,5	263,5	140,8%	199,0	119,3%	36,0	110,5	83,1%	74,5	61,4%	2,771	2,385
±14,0	±42,5	± 97,5	±4,0%	±14,00	±37,7%	±11,0	±42,5	±23,1%	±53,5	±1,4%	±0,091	±0,044
0,50	0,67	1,27		0,84		1,95	0,09		0,42		8,18	2,61
N.S.	N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.		* *	*
				0,57					0,93			
				N.S.					N.S.			
18,8		285	172,4%				262	203,3%				1,088
	6					18						
21,8	45,0	270,7	151,3%	(225,7)	119,3%	30,0	161,0	123,2%	(131,0)	61,4%	(2,066)	1,681
±8,2	±31,3	±56,6	±10,8%	±142,5	±37,7%	±8,7	±56,1	±42,2%	±77,8	± 1,4%		±0,481
0,44	0,08	1,71		1,13		1,19	0,97		0,72			0,39
N.S.	N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.			N.S.
				0,98					1,13			
				N.S.					N.S.			
17,1	30,8	151,7	92,5%	(120,8)	73,0%	26,0	107,8	91,7%	(81,8)	66,6%	(1,476)	1,407
±3,8	±13,1	±47,5	±22,0%	±43,0	±20,4%	± 4,9	±31,6	±21,3%	±23,0	±11,3%	±0,550	±0,419
0,21	0,95	0,33		0,07		0,78	0,15		0,36		0,21	0,19
N.S.	N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.		N.S.		N.S.	N.S.
				0,64					0,99			
				N.S.					N.S.			

4) Les hyposomnies en sommeil lent, à S.P. conservé :

Dans ce groupe de 4 malades, avec 2 tests complets et qui comprennent 3 maladies dégénératives (2 Alzheimer et 1 Steele-Richardson) et un malade présentant une insomnie fonctionnelle on ne trouve pas de modification significative de l'HVA, basal ou de son renouvellement sous Probénécide, ni du 5-HIAA.

Sur l'ensemble des insomnies, en SL et en SP, il n'apparaît pas de pattern biochimique significatif.

5)- Dans le groupe des insomnies globales avec atteinte conjointe du SP et du ST mais où il persiste du SP, nous avons 12 malades qui présentent tous une pathologie organique associée (chorée, Parkinson, Démences etc...), ce qui évidemment, rend difficile l'appréciation des moyennes.

Globalement, l'HVA de base est abaissé, à 26,6 ng/ml, de même que le 2ème temps à 104 ng/ml, avec un pourcentage théorique de 72%.

Pour le 5-HIAA, les taux de base et de renouvellement sont normaux.

Conclusion : *Les corrélations tentées entre le Probénécide et les données polygraphiques sont assez décevantes dans le groupe des insomnies. Il apparaît néanmoins une baisse globale de l'HVA dans le groupe d'insomnies avec absence complète de SP.*

La corrélation avec le 5-HIAA est également décevante et le Probénécide ne fait apparaître qu'une baisse de 1/3 de son renouvellement.

Il nous semble que la relation SP - HVA est plus fréquente que celle entre le SL et le 5-HIAA, mais encore une fois nous sommes peut-être abusés par le recrutement particulier qui comporte un grand nombre de pathologies dégénératives nigro-striatales.

Il est certain qu'une étude de troubles fonctionnels du sommeil, isolés, est indispensable, mais elle présente des difficultés de réalisation évidentes.

Nous renvoyons le lecteur à l'étude réalisée par MOURET et publiée dans "Narcolepsy", où l'auteur met en évidence dans les hypersomnies mixtes, une corrélation significative que nous avons déjà commentée entre le renouvellement des catabolites et les caractères qualitatifs du SP (nombre de phases et durée moyenne).

CHAPITRE IV

DISCUSSION

A - VALIDITE ET INTERET PRATIQUE DU TEST EN GENERAL

Bien que ces points aient été évoqués dans les chapitres précédents, et surtout dans la thèse de B. RENAUD sur le plan pharmaco-biologique, nous rappelerons :

I) Les paramètres principaux à respecter pour obtenir des résultats fiables :

a) sevrage thérapeutique complet en médications neutotropes depuis 15 jours ; un test trouvé dans notre étude avait été pratiqué sous traitement par Dopa + inhibiteur de la Décarboxylase ; son résultat est particulièrement démons - tratif à ce sujet ; l'HVA passe de 184 à 405 ng/ml avec 16,1 µg/ml de Probénécide dans le LCR ; le 5 HIAA est également augmenté de 139 à 333 ng/ml ; de même nous avons vu l'influence de la prise de Tryptophanne sur les dosages des catabolites.

b) Un régime alimentaire excluant le chocolat, les bananes riches en indoles, et les fromages fermentés riches en amines.

c) Repos calme au lit en position allongée, Ce phénomène a été souligné par DAVIDSON qui démontre chez des sujets atteints de SEP et des témoins, que si un maintien au repos précédent de 12 h le PL est réalisé les chiffres de HVA basal sont moitié moindre que ceux obtenus des malades à activité locomotrice habituelle (HVA = 48 sans précaution ; HVA = 27 après 12 h de repos), pendant les heures précédant les P.L., puisque l'agitation augmente le taux des catabolites.

d) pratique standardisée des Ponctions Lombaires :

. Le volume du prélèvement (une grande quantité de LCR fait appel à du liquide plus concentré en métabolites, de la même façon que l'on obtiendrait une ponction sous-occipitale) ; c'est ainsi que l'un de nos dosages a été effectué

sur plus de 20 ml prélevés à l'occasion d'une Pneumo-Encéphalographie Gazeuse, au lieu des 5 ml habituels, ce qui amène à des taux de base très élevés (HVA 86 et 70 ng/ml pour le 5 HIAA).

. L'horaire et la chronologie des PL doivent être respectés

e) Administration homogène des Probénécides, qui semble assurée de façon plus fiable par une voie intraveineuse pure que par le protocole mixte qui peut entraîner une mauvaise absorption du sulfamide dans le cas de troubles digestifs.

f) Le dosage du Probénécide au niveau du LCR est d'un grand intérêt. Nous n'y reviendrons pas, B. RENAUD fut parmi les premiers à le réaliser et à en démontrer l'intérêt.

N.B. : Le Probénécide diminuant le SP il est important que la polygraphie soit réalisée antérieurement au Test.

II) Peut-on comparer la valeur respective des 3 moyens d'investigation que réprésentent le dosage basal, le test au probénécide avec 2 PL, et le test simplifié avec un seul PL "post-probénécide" ? Pour tenter de répondre à cette question importante pour le clinicien nous avons comparé dans un groupe pathologique donné la significativité de ces 3 informations. Nous avons cherché en particulier si l'un des paramètres pouvait être seul significatif, ou lorsque les 3 données étaient convergentes qu'elle était la plus perturbée ?

1°) d'emblée on peut affirmer qu'il y a davantage complémentarité entre l'information du dosage basal et celle du deuxième temps (Probénécide), que recoupement. Les exemples sont nombreux (et nous les avons souligné dans les maladies de Parkinson) de divergence entre le résultat basal et le renouvellement sous probénécide : un taux bas d'HVA sur une 1ère PL ne permet pas d'affirmer que le renouvellement sera effondré et inversement.

2°) Le test simplifié ne comporte qu'une PL et le probénécide donne à peu près les mêmes résultats qu'un probénécide complet en ce qui concerne le turn-over métabolites, c'est-à-dire que dans un même groupe de malades il y a presque toujours convergence entre le dosage de chaque catabolite de la PL après probénécide et le calcul de son renouvellement à partir des 2 PL du test complet.

Nous avons comparé ces données exprimées en % de la normale théorique en essayant de savoir par un test de Student si l'une était significativement différente de l'autre. On peut ainsi schématiser les différents résultats.

Cette étude apparaît sur les tableaux sous le signe suivant avec le résultat du test de Student, suivi de son niveau de significativité en fonction du nombre de données.

Pourcentage théorique moyen du catabolite Après Probénécide ⇧ —— t —— ⇧ Pourcentage théorique moyen du renouvellement du catabolite (Après — Avant)

S.

- Dans aucune des séries suffisamment fournies pour être retenues, nous n'avons observé un student significatif entre ces deux valeurs (cf. tableau purement chiffré de 30 malades parkinsoniens ; ou maladie d'Alzheimer par exemple)

III- ETUDE ANALYTIQUE

1°)- Le dosage Basal -

. pour l'HVA il faut éliminer le rôle hyperactivité locomotrice des heures précédentes de l'interférence médicamenteuse par un produit dopaminergique. Il est rare dans nos séries qu'un taux élevé d'HVA s'accompagne d'un renouvellement élevé sans probénécide comme s'il existait un "emballement dopaminergique". Reste le cas particulier de Creutzfeldt où l'HVA basal semble nettement élevé ainsi que nous osons l'interpréter et le groupe hypersomnie SP où les chiffres sont également élevés.

. pour le 5-HIAA Nous n'avons pas assez de résultats élevés pour conclure même dans les pathologies d'hypersomnies fonctionnelles.

° du test	% Théor. HVA AP	% Théor. ΔHVA	% Théor. 5 HIAA AP	% Théor. Δ 5 HIAA
06	92,0	97,5	101,6	157,6
13	41,7	11,0	40,2	19,7
14	36,0	35,3	55,7	28,3
17	97,2	124,6	110,8	140 8
57	103,3	116,0	125,4	148,2
191	74,3	63,5	64,6	50,6
249	100,5	140,0	286,2	348,5
260	46,9	58,9	130,5	92,2
264	104,1	120,5	129,5	146,6
273	132,5	215,0	255,6	516,6
Moyenne des 10 complets	82,5%	98,23%	130,01%	164,91%
± S.E.M.	±10,1%	±18,7%	±25,6%	±49,1%
t (2,10) *	0,72 N.S.		0,63 N.S.	
217	46,5		62,6	
218	101,5		141,3	
219	36,5		46,6	
221	56,1		42,9	
222	40,7		38,7	
237	14,4		72,9	
245	8,1		73,3	
246	62,6		78,9	
248	85,8		200,7	
259	69,2		224,6	
Moyenne des 10 complets	52,14%	(98,23%)	98,25%	(164,9%)
± S.E.M.	±9,3%	±18,7%	±21,2%	±49,1%
t (2,23) *	2,21 N.S.		1,25 N.S.	
Moyenne des 20 tests	67,49%	98,23%	114,13%	164,9%
± S.E.M.	±7,7	±18,7%	±16,4%	±49,1%
t (2,048) *	1,81 N.S.		1,23 N.S.	

COMPARAISON DES TESTS COMPLETS ET SIMPLIFIES CHEZ 30 PARKINSONIENS

. Pour le 5 HIAA les taux basaux sont, en règle, peu modifiés sauf pour certaines pathologies dégénératives médullaires ou bulbo-médullaire (Shy-Drager certaines SLA).

. Pour les 2 catabolites :

. un taux bas permet d'obtenir un certain nombre d'informations.

. par contre, un taux élevé de catabolites est difficile à interpréter

Schématiquement le taux basal permet d'estimer si le système monoaminergique est impliqué dans la pathologie, mais ne peut renseigner sur l'importance des troubles ni son ancienneté ni son accessibilité à la Dopa. Les renseignements restent le privilège du test fonctionnel.

2') Le Probénécide semble pouvoir fournir des informations différentes :

. toutes les baisses d'HVA importantes (au moins 50%) témoignent d'une atteinte nigrostriatale. Les taux les plus bas sont observés dans les symptomes dégénératifs évoluant depuis longtemps, en particulier les Parkinson et Shy Drager. Un taux très bas ne préjuge pas de l'efficacité de la Dopa mais il faut noter que dans les taux effondrés nous avons plusieurs intolérances médicamenteuses au produit. Une lésion dégénérative essentielle médullaire (ou SLA basal) ou exclusivement corticale (démence) ne modifie pas nettement les taux d'HVA du LCR ce qui appuie l'hypothèse de provenance nigrostriatale majoritaire dans la production d'HVA. A l'inverse une réponse moyenne témoigne sans doute d'un fonctionnement résiduel dopaminergique et une bonne réponse à la dopa en cas de Parkinson est probable.

Il est plus difficile d'analyser les excès de renouvelle dopaminergique qui sont rares dans notre série et que nous interprétons davantage comme une interférence médicamenteuse que comme un hyperfonctionnement du système. Il semble néanmoins que certaines hypersomnies réalisent cette condition et ce d'autant plus que la durée moyenne des phases de SP est élevée (MOURET-RENAUD).

. pour le 5 HIAA - Chez les Parkinson tremblants le renouvellement sérotoninergique est plus atteint que le dosage basal et paraît significativement diminué. Dans certaines insomnies lésionnelles le taux est également abaissé surtout en cas d'insomnie au sommeil lent. Les pathologies qui induisent une baisse du taux basal (Shy-Drager) modifient dans le même sens le renouvellement. Pour la SLA, seul le probénécide fait apparaître un déficit du renouvellement alors que le 5-HIAA basal est normal. Les modifications congénitales des métabolismes sérotoninergiques (PHÉNYLCÉTONURIE) s'accompagnent d'un effondrement de tous les taux de 5-HIAA qui remontent sous 5HTP (SCHULTE-DALERY-SCHOTT). Il faut noter que le Δ-5HIAA est abaissé au prorata du Δ-HVA dans le groupe, "PK résistant à la dopa" comme s'il existait un blocage fonctionnel des 2 systèmes chez ces malades.

Il est dans l'ensemble plus facile d'interpréter une baisse qu'une augmentation des chiffres et de façon également générale les modifications ne sont nettes qu'en cas de pathologie lésionnelle ce qui explique en partie la donnée précédente. La pathologie fonctionnelle, surtout dans l'hyperfonctionnement d'un système monoaminergique échappe à l'investigation du Probénécide -

B) Conduites pratiques proposées

- Si l'on cherche à affirmer l'atteinte lésionnelle soit du système nigrostriatal soit du système sérotoninergique essentiellement bulbo-médullaire, un simple dosage basal peut suffire. Mais on ne pourra à partir de ce résultat connaître l'importance sur la perturbation métabolique et comme son accessibilité éventuelle au traitement monoaminergique substitutif.

- Ces derniers renseignements sont fournis soit par le Probénécide classique soit par le test simplifié.

- La valeur diagnostique de ces investigations est évidemment modeste au niveau individuel et ne peut différencier les différentes maladies dégénératives éventuelles mais l'intérêt pathogénique et pronostique nous paraît non négligeable.

- Nous terminerons en soulignant l'intérêt des précautions à prendre et l'ouverture qu'apporte le dosage de molécules telles que : l'A.M.P. cyclique, Acide Gamma-Amino-Butyrique (GABA), 3 Méthyl 4 Hydroxyphényl Glycol (MHPG) et les dosages enzymatiques sur biopsies ou sur matériel autopsique (P.N.M. Transférase, C.A.T. (Acétyl Choline Transférase) Tyrosine Hydroxylase) permettant de compléter l'évaluation biochimique et fonctionnelle globale du système nerveux central dans ses mécanismes les plus intimes.

C O N C L U S I O N S

Intérêt du Test au Probénécide dans les affections du système nerveux central

Etude Critique à propos de 125 observations

I - Dans ce travail sont analysés les résultats de 125 tests au Probénécide effectués de 1972 à 1976 par B. RENAUD, dans le Laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Neurologique (Pr. C. QUINCY), chez des malades du Service de Neurologie du Professeur P.F. GIRARD et B. SCHOTT, porteurs d'affections neurologiques diverses essentiellement dégénératives.

Le test au Probénécide a été réalisé selon le protocole défini par B. RENAUD, comportant essentiellement l'évaluation propre du taux de renouvellement de l'HVA, de celui du 5-HIAA ; et l'évaluation du rapport des deux augmentations. De plus, les taux des catabolites dopaminergiques et sérotinergiques obtenus après Probénécide ont tous été évalués en fonction du taux de Probénécide dans le L.C.R.

L'exploitation des résultats a été conduite dans un esprit statistique établissant le test de Student en référence à un groupe témoin (malheureusement limité à 5 sujets).

Notre propos était de chercher à définir les résultats métaboliques globaux dans le cadre de chacun des principaux groupes pathologiques morbides. En même temps il avait été envisagé d'essayer d'établir des corrélations, au sein ou à travers ces mêmes groupes entre les résultats neuro-chimiques et l'existence de symptomes particuliers ou de la réponse à une thérapeutique spécifique.

II - Les résultats obtenus dans les différents groupes morbides permettent les distinctions suivantes :

1) - dans le groupe des maladies de Parkinson, les taux de base d'HVA sont en moyenne très bas. La montée sous l'effet du Probénécide est significativement

abaissée. Ce déficit est particulièrement marqué dans le groupe des parkinsoniens dont l'affection évolue depuis plus de 4 ans. L'existence d'un syndrome dépressif associé à l'atteinte neurologique ne modifie pas ce profil. Les malades réagissant favorablement à l'administration de L-DOPA se recrutent habituellement parmi ceux qui présentent des taux de base d'HVA les plus bas. Mais de façon étonnante chez les malades lévodopa-résistants le taux de renouvellement de l'HVA est encore plus abaissé que chez les autres. Enfin, le groupe des parkinsoniens tremblants paraît s'individualiser par un renouvellement du 5-HIAA de taux inférieur à celui des formes akinéto-hypertoniques.

2) - Dans la dégénérescence striato-nigrique d'Adams, Van Bogaert et Van der Eecken les résultats sont analogues à ceux de la maladie de Parkinson et n'apportent pas en conséquence de possibilité de diagnostic biologique par rapport à cette affection. Il en est de même pour la maladie de Steele-Richardson-Olszewski

Par contre, dans le syndrome de Shy - Drager, si le taux basal et le renouvellement d'HVA sont très bas, davantage même que dans la maladie de Parkinson, le renouvellement du 5-HIAA est, lui aussi, également abaissé. Cette donnée biologique s'accorde bien avec l'importance que revêt l'atteinte médullaire dans cette affection.

3) - Le groupe des chorées chroniques dégénératives révèle globalement une baisse du renouvellement de l'HVA, mais plus limitée que dans les syndromes parkinsoniens. Le taux de base et de renouvellement du 5-HIAA est normal. Dans l'ensemble le profil neurochimique de ces chorées, et notamment de la chorée de Huntington, apparaît comme peu différent de la normale, constatation qui suggère le rôle réduit des perturbations dopaminergiques et sérotoninergiques dans le déterminisme de l'affection.

4) - Les résultats obtenus dans un groupe d'affections neurologiques diverses (S.L.A., démence présénile du type Pick ou Alzheimer, hydrocéphalie à pression normale) ne peuvent être retenus en raison du nombre trop restreint de malades dans chaque série.

III - Les tentatives de corrélation entre les données du test au Probénécide d'une part et certains symptomes de l'autre ont échoué pour la plupart en raison de l'hétérogénéité de notre population et des atteintes neurologiques responsables des mêmes symptomes. Il en a été ainsi pour les symptomes dépressifs associés ; les hallucinations visuelles ; le comportement de mutisme akinétique, etc...

Notons toutefois que pour le symptome "myoclonie" (un des trois cas de Ramsay-Hunt étudié et un des deux cas de myoclonie post-anox-ique du type Lance - Adams) le taux de renouvellement du 5-HIAA était particulièrement abaissé et même effondré chez un malade, donnée s'accordant bien à l'efficacité thérapeutique des précurseurs de la sérotonine dans cette affection.

L'étude des troubles du sommeil et de la vigilance a fait l'objet d'une analyse séparée. Là encore d'une façon très générale, aussi bien les hypersomnies dans leurs différentes modalités, les troubles de vigilance à type d'hypo ou d'a-éveil que les insomnies constatées chez des malades porteurs d'une atteinte neurologique centrale ne peuvent être individualisés par les résultats du test au Probénécide : constatation négative qui peut logiquement être rapportée au caractère disparate des affections responsables.

Toutefois de façon décevante même constatation négative dans un groupe de 5 narcolepsies cliniques, dont une à confirmation polygraphique.

IV - A l'intention du clinicien a été enfin réalisée, au sein d'un groupe relativement homogène, celui des maladies de Parkinson dans leurs différentes variétés et des syndromes apparentés, une étude comparative des résultats obtenus par le simple dosage des taux de base de l'HVA et des 5-HIAA, des taux obtenus après le 2ème temps de Probénécide ou par le Probénécide complet en deux temps.

Le Président de la Thèse :
(nom et signature)

Prof B Schott

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le 9 DEC. 1977

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales ,

D. GERMAIN

Vu, Le Directeur de
l'U.E.R. GRANGE-BLANCHE

B. SALLE

B I B L I O G R A P H I E

(1) AGID Y.
Dopamine et syndrome de Parkinson. Contribution expérimentale : hyperactivité des neurones dopaminergiques épargnés par la destruction spécifique de la voie nigro-astriatale dopaminergique.
Thèse de Doctorat en Médecine, Paris, 1973, 77 p.

(2) AGID Y.
Approche neuropharmacologique de la chorée de Huntington.
Revue neurologique 1975, 131, 13, 847-865.

(3) AMIN A.H., CRAWFORD I.B., GADDUM J.H.
The distribution of substance P and serotonin in the central nervous system of the dog.
J. Physiol. (Lond.) 1954, 126, 596-618.

(4) ANDERSSON H., VON ESSEN C., ROOS B.E.
On the elimination of 5-hydroxy-indoleacetic acid and homovanillic acid from cerebrospinal fluid.
Acta pharmacol., et toxicol. 1973, 32, 129-138

(5) ASHCROFT G.W., SHARMAN D.F.
5-hydroxyindoles in human cerebrospinal fluid.
Nature (Lond.) 1960, 186, 1050-1051.

(6) BARBEAU A.
Corrélations biochimiques et cliniques dans la maladie de Parkinson.
Rev. Neurol. 1972, 127, 253-264.

(cf. 77) ANDRÉ, ROYET, DUC.

(7) BARTHOLINI G., PLETSCHER A., TISSOT R.
On the origin of homovanillic acid in the cerebrospinal fluid.
Experientia 1966, 22, 609-610.

(8) BATTISTA A., FUXE K., GOLDSTEIN M., OGAWA M.
Mapping of central mono-amine neurons in the monkey.
Experientia 1972, 28, 688-690.

(9) BERGER B., ESCOUROLLE R., MOYNE M.A.
Axomes catécholaminergiques du cortex cérébral humain.
Revue Neurol. 1976, 132, p. 183-194.

(10) BERNHEIMER H., BIRKMAYER W., HORNYKIEWICZ O.
Homovanillic acid in the cerebrospinal fluid in Parkinson's syndrome and other diseases of the central nervous system.
Wien. Klin. Wochschr. 1966, 23, 417-419.

(11) BIRD E.D., IVERSEN L.L.
Post-mortem measurement of Huntington's chorea glutamic acid décarboxylase (G.A.D.) choline acetyl transferase and Dopamine Basal Ganglia.
Brain, 1974, 97, 457-472.

(12) BLONDAUX C.
Inter-régulations métaboliques entre les systèmes aminergiques centraux.
Thèse de doctorat de spécialité de Sciences biologiques, Lyon, 1974, 128 p.

(13) BOWERS M.B., VAN WOERT M.H.
The probenecid test in Parkinson's disease.
Lancet 1972, II, 926-927.

(14) CAMBIER J., MASSON M.
Abrégé de Neurologie.
Masson et Cie Ed., Paris, 1972, 575 p.

(15) CHASE T.N.
Cerebrospinal fluid monoamine metabolite and peripheral decarboxylase inhibitors in parkinsonism.
Neurology 1970, 20, 36-40.

(16) CHASE T.N., NG L.K.Y.
Probenecid test in Parkinson's disease.
Lancet 1971, II, 1265-1266.

(17) CHASE T.N., GORDON E.K., NG L.K.Y.
Norepinephrine metabolism in the central nervous system of man : studies using 3-methoxy-4- hdyroxyphenylethylene-glycol levels in cerebrospinal fluid.
J. Neurochem. 1973 a) 21, 581-587.

(18) CHAZOT G., SCHOTT B. et Coll.
Apport du test au probénécide pratiqué sous tryptophanne dans la maladie de Parkinson.
Article en cours de rédaction.

(19) CONSTANTINIDIS J.
Monoamines et syndromes choréïques
Rev. Neurol. 1972 a), 127, 65-77

(20) COSTA E., APRISON M.H.
Studies on the 5 HT content in human brain.
J. Nerv. Ment. dis. 1958, 126, p. 289.

(21) CRAMER H., NG L.K.Y., CHASE T.N.
Effect of probenecid on levels of cyclic-AMP in human cerebrospinal fluid.
J. Neurochem. 1972, 19, 1601-1602.

(22) CURZON G., GODWIN-AUSTEN R.B., TOMLINSON E.B., KANTAMENENI B.D.
The cerebrospinal fluid homovanillic acid concentration in patients with parkinsonism treated with L-DOPA.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1970, 33, 1-6.

(23) DAHLSTROM A., FUXE K.
Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I - Demonstration of mono-amines in the cell bodies of brain-stem neurons.
Acta Physiol. Scand. 1964, 62, Suppl. 232, 1-55.

(24) DAVIDSON D., PULLAR A.I., MAWDSLEY C., KINLOCH N. and YATES C.M.
Monoamines metabolits in cerebrospinal fluid in multiple sclerosis.
Journal of Neurology Neuro-surg. and Psych. 1977, 40, 741-745.

(25) DAVSON H.
Dynamic aspects of cerebrospinal fluid.
Developmental Med. Child Neurol. 1972, 14, Suppl. 27, 1-16.

(26) DESPOPOULOS A., WEISSBACH H.
Renal metabolism of 5-hydroxyindoleacetic acid.
Amer. J. Physiol. 1957, 189, 548-550.

(27) DIXON W.J., MASSEY F.J.
Introduction to statistical analysis, 3rd Ed. Mc GRAW-Hill, New-York, 1969.

(28) ESCOUROLLES R., DE RECONDO J., GRAY F.
Etude anatomo-pathologique des syndromes parkinsoniens in "Monoamines, noyaux gris centraux et syndromes de Parkinson" Symposium Bel Air IV, de Ajuriaguerra Ed., MASSON, Paris, 1970, pp 173-229.

(29) FALCK B., HILLARP N.A., THIEME G., TORP A.
Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde.
J. Histochem. Cytochem. 1962, 10, 348-354.

(30) FORN J.
Active transport of 5-hydroxyindoleacetic acid by the rabbit choroïd plexus "in vitro". Blockage by probenecid and metabolic inhibitors.
Biochem. Pharmacol. 1972, 21, 619-624.

(31) FUXE K.
Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. IV - Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system.
Acta Physiol. Scand. 1965, 64, Suppl. 247, 39-85.

(32) GARELIS E., SOURKES T.L.
The sites of origin in the central nervous system of monoamine metabolites measured in human cerebrospinal fluid.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1973, 36, 625-629.

(33) GOODWIN F.K., POST R.M., DUNNER D.L., GORDON E.K.
Cerebrospinal fluid amine metabolites in affective illness : the probenecid technique.
Am. J. Psychiat. 1973, 130, 73-79.

(34) GORDON E.K., OLIVIER J.
3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene-glycol in human cerebrospinal fluid.
Clin. Chim. Acta 1971, 35, 145-150.

(35) GOTTFRIES C.G., GOTTFRIES I., ROOS B.E.
Homobanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in the cerebrospinal fluid of patients with senile dementia, presenile dementia and parkinsonism.
J. Neurochem. 1969 a), 16, 1341-1345.

(36) GRANGE F.
Le syndrome d'Adams Van Bogaert. A propos de 4 cas personnels et 36 cas de la littérature.
Thèse de Doctorat en Médecine LYON 1976.

(37) GREERM., COLLINS G.H., GAINZSVILLE and ANTON A.M.
Cerebral catecholamine measured in human CSF.
J. Neurol. Neuro-surg. Psych. 1973, 36, 625-629.

(38) GUARD O.
Maladie d'Alzheimer - Etude anatomi clinique génétique et biologique à propos de 16 cas.
Thèse de Doctorat en médecine LYON 1974.

(39) GULDBERG H.C.
Change in amine metabolite concentrations in cerebrospinal fluid as an index of turnover.
in "Metabolism of amine sin the brain". G. HOOPER Ed., Mac Millan and Co Ltd, London, 1969, pp 55-64

(40) GUMPERT J., SHARPE D., CURZON G.
Amine metabolites in the cerebro-spinal fluid in Parkinson's disease and the response to levodopa.
J. Neurol. Sci. 1973, 19, 91-142.

(41) HOKFELT T., FUXE K., JOHANSSON O., LJUNGDAHL A.
Pharmaco-histochemical evidence of the existence of dopamine nerve terminals in the limbic cortex.
Eur. J. Pharmacol. 1974, 25, 108-112.

(42) HORNYKIEWICZ O.
Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function.
Pharmacol. Rev. 1966, 18, 925-964.

(43) ISAAC L.
Temperature alteration of monoamine metabolites in cerebrospinal fluid.
Nature (New Biol.) 1973, 243, 269-271.

(44) JOHANSSON B., ROOS B.E.
Acid monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's syndrome
in "Proc. 8 th Intern. Congress Neurol Vienna" tome IV/I, Excerpta Med. Found. Amsterdam, 1965, pp. 141-144.

(45) JOUVET M.
Paradoxical sleep. A study of its nature and mechanisms
Progr. Brain Res. 1965, 18, 20-57.

(46) JOUVET M., PUJOL J.F.
Monoamines et régulation de la vigilance. Etude neurophysiologique et biochimique.
Rev. Neurol. 1972, 127, 115-138.

(47) KESSLER J.A., FENSTERMACHER J.D. and PATLAK C.S.
Homovanillic transport by the spinal cord.

(48) KLAWANS H.L.,
Cerebrospinal fluid homovanillic acid in Huntington's chorea.
J. Neurol. Sci. 1971, 13, 277-279.

(49) KORF. J., VAN PRAAG H.M.
Amine metabolism in the human brain : further evaluation of the probenecid test.
Brain Res. 1971, 35, 221-230.

(50) LAKKE J.P.W.F., KORF J., VAN PRAAG H.M.
Predicting response to levodopa.
Lancet 1971, II, 164-165.

(51) LAKKE J.P.W.F., KORF J., HOORNTJE S., SCHUT T., VAN PRAAG H.M.
The probenecid test in Parkinson's disease.
Psychiatr. Neurol. Neurochir. 1973, 76, 139-146.

(52) LAURENT Bernard
Syndrome de Steele-Richardson et Olszewski - Données graphiques et polygraphiques - Test au Probénécide - A propos de 10 observations dont 3 anatomo-cliniques -
Thèse de Doctorat en médecine LYON 1976.

(53) LEREBOU LLET J., ROSA A. et OLIVIER-MARTIN R.
Amines cérébrales et biologie des dépressions endogènes.
Revue du Praticien 1975, 25, 17.

(54) LOREZ H.P., RICHARDS J.G.
Distribution of indoleakylamine nerve terminals in the ventricle of the rat brain.
Z. Zellforsch. 1973, 144, 511-522.

(55) MAEDA T., PIN C., SALVERT D., LIGIER M., JOUVET M.
Les neurones contenant des catécholamines du tegmentum pontique et leurs voies de projection chez le chat.
Brain Res. 1973, 57, 119-152.

(56) MATHIEU P.
Amines cérébrales. Leur rôle dans la physiopathologie de la motricité, de la vigilance et du comportement.
Actualités psychiatriques 1972 ; n° 5.

(57) MELVIN H., VAN WOERT M.H. and VIMALA H. SEHTY
Therapy of intention myoclonnes with hydroxy tryptophan and a peripheral decarboxylase inhibitor, MK 486.
Neurology, 02-1975, 25, 135, 140.

(58) MIACHON S., SCHOTT B., CIER J.F., DUMAS H., PEYRIN L.
Corrélation entre la teneur en acide homovanillique du liquide céphalo-rachidien et la maladie de Parkinson avant et après traitement par la L-DOPA.
Lyon Médical 1973, 230, 585-590.

(59) MOIR A.T.B., ASHCROFT G.W., CRAWFORD T.B.B., GULDBERG H.C.
Cerebral metabolites in cerebrospinal fluid as a biochemical approach to the brain.
Brain 1970, 93, 357-368.

(60) MOURET J.R., RENAUD B., QUENIN P., MICHEL D., SCHOTT B.
Monoamines et régulation de la vigilance.
I- Apport et interprétation biochimique des données polygraphiques.
Rev. Neurol. 1972, 127, 139-155.

(61) MOURET J.
Différences in sleep in patients with Parkinson's disease.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1974 (In Press).

(62) NOBIN A., BJORKLUND A.
Topography of the monoamine neuron systems in the human brain as revealed in fetuses.
Acta Physiol. Scand. 1973, Suppl. 388, 1-40.

(63) OLSON L., BOREUS L.O., SEIGER A.
Histochemical demonstration and mapping of 5-hydroxytryptamine and catecholamine-containing neuron systems in the human fetal brain.
Z. Anat. Entwickl. Gesch. 1973 a), 139, 259-282.

(64) OLSON L., NYSTROM B., SEIGER A.
Monoamine fluorescence histochemistry of human post-mortem brain.
Brain Res. 1973 b), 63, 231-247.

(65) OLSON L., NYSTROM B., SEIGER A.
Monoamine neuron systems in the normal and schizophrenic human brain : fluorescence histochemistry of fetal neurosurgical and post mortem material.
in "Frontiers in catecholamine research", E. USDIN and S.H. SNYDER Eds, Pergamon Press, New-York, 1973 c), pp 1097-1100.

(66) OLSSON R., ROOS B.E.
Concentrations of 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in the cerebrospinal fluid after treatment with probenecid in patients with Parkinson's disease.
Nature (Lond.) 1968, 219, 502-503.

(67) PAPESCHI R., SOURKES T.L., POIRIER L.J., BOUCHER R.
On the intracerebral origin of homovanillic acid of the cerebrospinal fluid of experimental animals.
Brain Res. 1971, 28, 527-533.

(68) PAPESCHI R., MOLINA-NEGRO P., SOURKES T.L. and ERBA G.
Concentration of HVA and 5 HIAA in ventricular lumbar - Studies in patients with extra-pyramidal disorders, epilepsy and other diseases.

(69) PERREL J.M., LEVITT M., DUNNER D.L.
Plasma and cerebrospinal fluid probenecid concentrations as related to accumulation of acidic biogenic amine metabolites in man.
Psychopharmacologie 1974, 35, 83-90

(70) PERRY T.L., HANSEN S., KLOSTER M.
Huntington's chorea. Deficiency of γ - aminobutyric acid in brain.
New Engl. J. Med. 1973, 288, 337-342.

(71) POST R.M., KOTTIN J., GOODWIN F.K., GORDON E.K.
Psychomotor activity and cerebrospinal fluid amine metabolites in affective illness.
Adam. J. Psychiat. 1973 b), 130, 67-72.

(98) RENAUD B.
Contribution à l'étude du métabolisme cérébral de la Dopamine et de la Sérotonine chez l'homme.
Thèse de Doctorat en Pharmacie, Lyon, 1974.

(72) PUJOL J.F.
Contribution à l'étude des modifications de la régulation du métabolisme des monoamines centrales pendant le sommeil et la veille. Thèse de Doctorat d'Etat es-sciences. Paris, 1970, 192 p.

(73) RENAUD B., QUENIN P., QUINCY C.
LCR et monoamines cérébrales. Quelques aspects de l'exploration statique et dynamique de leur métabolisme au niveau du LCR humain. Lyon Pharm. 1973, 24, 5-24.

(74) RENAUD B., MOURET J., QUINCY C., JOUVET M.
Dopamine metabolism and paadoxical sleep duration in man. Brain Res. 1974 b). Soumis pour publication le 26.9.74.

(75) RICHARDS J.G., LOREZ H.P., TRANZER J.P.
Indolealkylamine nerve nerve terminals in cerebral ventricles : identification by electron microscopy and fluorescence histochemistry.
Brain Res. 1973, 57, 277-288.

(76) ROOS B.E.
On the occurence and distribution of 5-hydroxyindoleacetic acid in brain.
Life Sci., 1962, 1, 25-27.

(77) ROYET, ANDRÉ, DUC
La dégénérescence striatonigrique d'Adams Van Bogaert peut-elle être diagnostiquée du vivant du malade ?
Revue Neuro. 74 n° 7, p. 130.

(78) SAMPATH S.S., NEFF N.H.
The elimination of 5-hydroxyindoleacetic acid from cerebrospinal fluid : characteristics of the acid transport system of the choroïd plexus.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1974, 188, 410-414.

(79) SCHANBERG S.M., BREESE G.R., SCHILDKRAUT S.J., GORDON E.K., KOPIN I.J.
3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol sulfate in brain and cerebrospinal fluid.
Biochem. Pharmacol. 1968 b), 17, 2006-2008.

(80) SCHOTT B., MICHEL D., MOURET J., RENAUD B., QUENIN P., TOMASSI M.
Monoamines et régulation de la vigilance.
II - Syndromes lésionnels du système nerveux central.
Rev. Neurol. 1972, 127, 157-171.

(81) SHARMAN D.F.
Turnover of amines using probenecid to block egress of metabolites.
in "Metabolism of amines in the brain" G. HOOPER Ed., Mac Millan Press, London, 1969 a), pp 34-37.

(82) SHULTE F.J. et Coll.
Tracé de sommeil lors des phényl-cétonuries.
7, 1973, P. 588-599 + publication en cours.

(83) SJOSTROM R.
5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in cerebrospinal fluid in manic-depressive psychosis and the effect of probenecid treatment.
Europ. J. Clin. Pharmacol. 1973, 6, 75-80

(84) SNEDECOR G.W., COCHRAN W.G.
Statistical methods, 6th Ed.
Ames, Iowa State University, 1967

(85) SNYDER S.H., BANERJEE S.P.
Amines in schizophrenia
in "Frontiers in catecholamine research" E. USDIN and S.H. SNYDER Eds, Pergamon Press, New York, 1973, pp 1133-1138.

(86) SOURKES T.L.
On the origin of homovanillic acid (HVA) in the cerebrospinal fluid.
J. Neurol. Transm. 1973, 34, 153-157.

(87) TAMARKIN N.R., GOODWIN F.K., AXELROD J.
Rapid elevation of biogenic amine metabolites in human CSF following probenecid.
Life Sci. 1970 (Part I), 9, 1397-1408.

(88) THIERRY A.M., BLANC G., SOBEL A., STINUS L., GLOWINSKI J.
Dopaminergic terminals in the rat cortex.
Science 1973 b), 182, 499-501.

(89) TISSOT R., BARTHOLINI G.
Monoamines et régulations thymiques.
Rev. Neurol. 1972, 127, 193-202.

(90) VAN PRAAG H.M., KORF J., SCHUT T.
Cerebral monoamines and depression.
An investigation with the probenecid technique
Arch. Gen. Psychiatry 1973 a), 28, 827-831.

(91) VAN PRAAG H.M., KORF J.
Serotonin metabolism in depression : clinical application of the probenecid test.
Int. Pharmacopsychiat. 1974, 9, 35-51.

(92) VAN WOERT M.H., BOWERS M.B.
The effect of L-DOPA on monoamine metabolites in Parkinson's disease
Experientia 1970, 26, 161-163.

(93) VETTORAZZI F.
5-hydroxytryptamine content of bananas and banana products.
Food. Cosmet. Toxicol. 1974, 12, 107-114.

(94) VOGT M.
The concentration of sympathin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after the administration of drugs.
J. Physiol. (Lond.) 1954, 123, 451-81.

(95) WEIR R.L., CHASE T.N., NG L.K.Y., KOPIN I.J.
5-hydroxyindoleacetic acid in spinal fluid ; relative contribution from brain and spinal cord.
Brain Res. 1973, 52, 409-412

(96) WERDINIUS B.
Effect of probenecid on the levels of monoamine metabolite in the rat brain.
Acta Pharmacol. et Roxicol. 1967 b), 25, 18-23.

(97) WILK S.
Cerebrospinal fluid levels of 5-hydroxyindoleacetic acid in psychiatric disorders ; a critical assessment
in "Serotonin and Behavior", J. BARCHAS and E. UDSIN Eds, Academic Press, New-York, 1973 b), pp 483-486.

I. C. VAUBECOUR
l'Imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85

I. C. VAUBECOUR
l'Imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85